

ÜBER DIE NIERENBETEILIGUNG BEI
LEBERKRANKHEITEN

VON

JOACHIM NAUTH

1964

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Mainz
Direktor: Prof. Dr. med. Kurt Voit

ÜBER DIE NIERENBETEILIGUNG BEI

LEBERKRANKHEITEN

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der

Medizinischen Fakultät der

Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

vorgelegt von

JOACHIM NAUTH

aus

Mainz-Bretzenheim

MAINZ 1964

Dekan: Prof. Dr. K. Thomsen

Referent: Prof. Dr. H. Gros

Korreferent: Prof. Dr. K. Voit

Tag der mündl. Prüfung: 14. Mai 1964



Gesamtgerstellung: DITTERS BÜRODIENST MAINZ
Augustinerstraße 64-66 - Tel. 24293

INHALTSÜBERSICHT

	Seite
I Einleitung	1
Sekundäre Nierenfunktionsstörung	
II Überblick über die Symptomatik der Nierenver- änderungen bei Leberkrankheiten (Literaturübersicht)	3
a) Wasserhaushalt	
b) Elektrolythaushalt	
c) Clearance	
d) Reststickstoff	
e) Sedimentbefund	
f) Proteinurie	
g) Volhard'scher Verdünnungs- und Konzentrationsversuch	
III Pathogenese der Nierenveränderungen bei Leberkrankheiten	12
a) Permeabilitätsstörungen der Gefäße	
b) Bluteiweißveränderungen	
c) Die antidiuretische Substanz	
d) Nebennierenrindenhormone	
e) Oestrogene Hormone	
f) Der mechanische Faktor	
g) Der renale Faktor	
IV Leberveränderungen bei Nierenkrankheiten	23
V Eigene Untersuchungen über pathologische Urin- bestandteile bei Leberkrankheiten	25
a) Akute Hepatitis	
b) Akute Lebernekrose	
c) Chronische Hepatitis	
d) Lebercirrhose	
e) Cholangitis	
f) Cholangiohepatitis	
g) Biliäre Cirrhose	
h) Hepatose	
VI Diskussion der Ergebnisse	32
a) Die pathologischen Urinbefunde in ihrer Gesamtheit	
b) Hämaturie	

- c) Zylindrurie
- d) Proteinurie
- e) Reststickstoff
- f) Konzentrationsfähigkeit der Niere

VII Zusammenfassung	49
VIII Literaturverzeichnis	51



I EINLEITUNG

SEKUNDÄRE NIERENFUNKTIONSTÖRUNG

Eine Änderung der Nierenfunktion bei den verschiedensten extrarenalen Erkrankungen ist schon lange bekannt. Dabei können sich die vielfältigsten extrarenalen Schäden unter gleichen Symptomen manifestieren. Man beobachtet meist Oligurien bis Anurien, Hypo- bzw. Isothenurien, manchmal auch Azotämien und Urämien. Die qualitativen und quantitativen Sedimentbefunde werden als unbedeutend bezeichnet. Blutdrucksteigerungen werden nicht beschrieben. Als charakteristisch wird noch das Mißverhältnis zwischen geringem anatomischen Befund und schwer gestörter Nierenfunktion erwähnt; gelegentlich werden nur tubuläre Degenerationen nachgewiesen. Die Einteilung und Vorstellung, die man sich von diesen Erscheinungen machte, war zunächst noch sehr unübersichtlich, weil die pathogenetischen Zusammenhänge und die verschiedenen Organkorrelationen noch nicht genügend erforscht waren. In neuerer Zeit befaßte man sich eingehend mit diesen Bildern, indem Veränderungen im Elektrolyt- und Wasserhaushalt, hormonale Ursachen und ihre Beziehungen, Nierenfunktion und die Pathomorphologie genauer untersucht wurden. Hält man sich an die Vorschläge von Sarre oder Heintz, so kann man die Erscheinungen folgendermaßen ordnen:

Während Sarre einfach von sekundärer Nierenfunktionsstörung spricht, wobei die Störung rein funktionell von Oligurie mit Hyposthenurie ohne Rest-N-Erhöhung bis zur Anurie und Urämie und histologisch vom normalen anatomischen Befund bis zu Tubulusnekrosen und zur interstitiellen Nephritis reichen kann, teilt Heintz die unspezifische Nierenbeteiligung bei extrarenalen Erkrankungen folgendermaßen auf:

Akute Nephrose

Akute Niereninsuffizienz mit pathologisch-anatomischen Veränderungen (Tubulus-Degeneration). Sie wird beobachtet bei Intoxikationen, Infektionen und beim Crush-Syndrom.

Extrarenale Azotämie

Rest-N-Erhöhung ohne morphologische und funktionelle Nierenstörungen. So kann bei Contusio cerebri, Meningitis (cerebrale Reizzustände), bei Fieber, Herzinfarkt und intestinalen Blutungen durch Veränderung im Eiweißstoffwechsel mehr Stickstoff anfallen, als die Nieren ausscheiden können. Dabei zeigen Clearance-Untersuchungen und Kontrolle der aro-

matischen Substanzen immer normale Nierenfunktion. Eine extrarenale Azotämie entwickelt sich auch bei vermindertem Flüssigkeitsangebot an die Nieren, so bei Exsikkose im Rahmen von Erbrechen, Diarrhoe, Diabetes, Peritonitis. Die Harnstoffausscheidung ist nämlich mit normaler Hydratation des Körpers gekoppelt. Auch hierbei ist die Nierenfunktion gut, denn es wird trotz Azotämie ein hochgestellter Urin produziert. Hierzu ist auch die Azotämie bei Herzinsuffizienz zu rechnen. Denn es sind wie bei Exsikkose effektiver Nierenplasmastrom und Glomerulusfiltrat vermindert bei annähernd gleicher Filtratfraktion; aus diesem Grunde ist die Harnstoffausscheidung gestört, weil sie an eine bestimmte Menge gleichzeitig ausgeschiedener Flüssigkeit gebunden ist, wie Heintz experimentell bewies. Auch bei Nierenerkrankungen kann sich eine extrarenale Azotämie durch vermindertes Flüssigkeitsangebot der primären Erkrankung aufpfropfen.

Extrarenales Nierensyndrom

Nierenfunktionsstörung mit geringen oder gar keinen morphologischen Veränderungen. Dieser Ausdruck wurde von Nonnenbruch in die Literatur eingeführt, und die klinische Symptomatologie deckt sich mit der eingangs geschilderten. Folgende Zusammenhänge sind hier zu erwähnen:

- a) Nierenfunktion und Veränderungen an den der Niere zugehörigen Nerven
- b) Nierenfunktion und Nebennierenrinde
- c) Nierenfunktion und Hypophyse
- d) Nierenfunktion und Keimdrüse
- e) Nierenfunktion und Glandula parathyreoidea
- f) Nierenfunktion und Elektrolythaushalt
- g) Nierenfunktion und Leberkrankheiten

Organische, funktionelle und rein extrarenale Veränderungen sollen für die Nierenfunktion im Verlauf von Lebererkrankungen verantwortlich sein.

Heintz will mit seiner Einteilung der Auffassung von Sarre nicht widersprechen; denn er übersieht trotz der von ihm vorgenommenen Zergliederung nicht das bindende Gemeinsame, indem er erwähnt, daß allen drei Formen gleiche Ursachenkomplexe zugrunde liegen können. Nur die pathophysiologischen Vorgänge seien verschieden. Auch die Symptome können durch Überschneidungen die gleichen sein, nämlich Oligurie, Azotämie und Hyposthenurie.

II ÜBERBLICK ÜBER DIE SYMPTOMATIK DER NIERENVERÄNDERUNGEN BEI LEBERKRANKHEITEN (LITERATURÜBERSICHT)

Wir wollen uns eingehender mit der Änderung der Nierenfunktion und ihren Ursachen bei Lebererkrankungen beschäftigen. Im vorigen Jahrhundert wurde man zuerst auf das Wechselspiel zwischen Leber und Niere aufmerksam. So fand Rokitanski 1842 bei Patienten, die im Leberkoma starben, pathomorphologische Nierenveränderungen und bezeichnete sie als "cholämische Nephrose". Richardière sprach 1890 von einer sog. "Hépatonephrite", ein Ausdruck, welcher heute noch in der französischen Literatur zu finden ist. Hanot prägte die Bezeichnung "Oedeme hépatique". Zu Anfang dieses Jahrhunderts (1911) machten Clairmont und Haberer auf die Zusammenhänge aufmerksam, indem sie Oligurien und Anurien bei Operationen an den Gallenwegen beschrieben. Die Bezeichnung "Extrarenales Nierensyndrom" führte Nonnenbruch als Begriff ein. Ihm ordnete er das sogenannte "Hepatorenale Syndrom" unter, das heißt Nierenveränderungen bei Leberleiden.

Auf die Begriffe "Hepatonephritis" und "Hepatorenales Syndrom" wird später genauer eingegangen. Zunächst wollen wir die Zeichen der Nierenstörungen bei Leberkrankheiten beschreiben, soweit sie aus der Literatur zu entnehmen sind.

a) Wasserhaushalt

Da sowohl die Niere als auch die Leber als regulierende Organe in den Wasser- und Elektrolythaushalt eingreifen, soll zunächst untersucht werden, ob sich hier bei Lebererkrankungen Veränderungen aufzeigen lassen.

Mißt man bei Leberkranken die ausgeschiedene Harnmenge, so stellt man eine Oligurie fest. Vergleicht man außerdem noch die zugeführte Flüssigkeitsmenge mit der ausgeschiedenen oder belastet den Patienten mit einem Wasserstoß, so findet man Hinweise auf eine Wasserretention. So stellte Siede bei der Untersuchung von 62 Hepatitiskranken fest, daß die Harnmenge der letzten drei Tage der Gelbsucht bei gleicher Flüssigkeitsaufnahme - die Menge der ersten drei Tage durchschnittlich täglich um 300 ccm übertraf. Über den Ausfall der Wasserbelastungsprobe läßt sich grundsätzlich sagen, daß in der Initialphase der Erkrankung eine verzögerte Harnausscheidung, nach Überschreiten des Höhepunktes derselben eine normale und beim Verschwinden der Gelbsucht eine gesteigerte Ausscheidung

beobachtet werden kann. Dies bestätigen u. a. auch die Ergebnisse von Hellferich, und Hörlein, die mit dem Wollheim'schen Wasser-versuch bei 235 Hepatitiskranken in 84,6 % zu Beginn eine Bradyurie fanden, die sich bei Rückgang der Erkrankung wieder normalisierte, während bei 31 Cirrhotikern in 90 % deutliche Zeichen einer Wasserretention vorhanden waren, in Übereinstimmung mit den Beobachtungen von Ralli, Leslie und Stueckel. Auf Grund dieser Beobachtungen wird von vielen Autoren (Adlersberg und Fox, Goldmann u. a. m.) die Wasserbelastung als Lebertest angesehen, was Flamm, Fazekas und Mihalyi untermauern, indem sie zeigen, daß eine Verschlechterung bei Hepatiden durch eine verminderte Wasserausscheidung, also vermehrte Retention angekündigt oder von ihr gefolgt wird. Knorre verglich bei Hepatitiskranken die Stärke der Wasserretention mit der Höhe des Serumbilirubinspiegels und fand, daß sich der Wasserhaushalt erst nach dem Absinken des Serumbilirubins normalisierte. Dabei registrierte er eine überschießende Harnausscheidung, eine sogenannte "crise urinique". Von der klinischen Beobachtung der Oligurie ausgehend, untersuchte Wollheim die extracelluläre Flüssigkeit. Er fand im ikterischen Zustand bei Hepatitis eine Verkleinerung der aktiven Plasmamenge um durchschnittlich 20 % und eine Hämokonzentration. Diese Feststellung berechtigt zu der Annahme, daß die Abnahme der Plasmamenge durch Austritt von Plasma aus der Blutbahn zustande kommt. Dies konnten Benda, Ellegast und Rissel durch die Bestimmung der extracellulären Flüssigkeit mit Rhodansalzen und Geigyblau 536 bei Fällen akuter Hepatitis bestätigen. Sie wiesen nach, daß Wasser aus den Gefäßen in den Raum zwischen Kapillaren und Gewebe wandert; es besteht also eine extracelluläre Hydratation, die sich in schweren Fällen durch Oedeme und Ascites manifestiert. Französische Autoren - wie Cachera, Darnis und Lubetzki sowie Mathé und Lissac - verweisen auch auf eine intracelluläre Hydratation, besonders in Fällen von Cirrhose, die für Anorexie, Nausea und Konvulsionen bei Lebererkrankungen ein pathogenetischer Faktor darstellen soll. Sie sprechen in diesen Fällen von "Hyperhydratation globale", also Vermehrung von extra- und intracellulärer Flüssigkeit. Zwischen beiden Flüssigkeitsräumen sollen sich Austauschvorgänge abspielen, durch die das osmotische Gleichgewicht gewahrt werden soll. Nach Ansicht der französischen Autoren ist die celluläre Hyperhydratation bei Cirrhotikern durch eine osmotische Hypotonie des Plasmas bedingt, wie sie bei diesen Patienten, besonders dann, wenn Ascites besteht, ab und zu beobachtet werden kann.

b) Elektrolythaushalt

Da man also Veränderungen im Wasserhaushalt bei Lebererkrankungen nachweisen konnte, liegt es nahe, auch nach Störungen des Elektrolytgleichgewichts zu fragen. So wie man eine Neigung zu Wasserretention beobachten kann, findet man auch eine Tendenz zur Natrium-Retention. Sie ist am ausgeprägtesten bei Cirrhose mit Ascites; hierbei kann man nach Vorschlägen französischer Autoren wieder unterscheiden zwischen Cirrhose mit stabilem und solcher mit rasch nachlaufendem Ascites. Bei der letzteren ist die Natriumretention am auffälligsten; sie ist aber auch schon bei akuter und chronischer Hepatitis nachweisbar, wie Durr und Voigt bei Natrium-Bilanz-Kontrollen nach N.V.-Belastung mit 10 g Na feststellen konnten. So ging bei Gesunden die Natrium-Clearance auf über 1 ml/min hinauf, bei akuter und chronischer Hepatitis war sie etwas niedriger, erreichte aber auch 1 ml/min. Bei Cirrhose mit Ascites betrug sie dagegen in extremen Fällen nur 0,004 ml/min. Auch Goodyer, Relman, Lawerson und Epstein beschreiben eine reduzierte Ausscheidung der Na-Menge bei gleichzeitiger niedriger Konzentration im Urin bei vergleichenden Untersuchungen von Lebergesunden und Cirrhotikern mit Ascites. Wie die Versuche von Cachera, Durr's und Lubetzki beweisen, steigt aber trotz Na-Retention die Natrium-Konzentration im Plasma bei Belastungen nicht nennenswert, was darauf zurückzuführen ist, daß Natrium und Wasser in der Extracellulärraum abwandern mit der Folge, daß sich Oedeme und Ascites vergrößern. Besonders deutlich ist die Natriumretention nach einer Ascitespunktion bei Patienten mit rasch nachlaufendem Erguß. Man kann also mit Talso, Strub und Kirsner Oedeme und Ascites bei Cirrhotikern als isotonische Vergrößerung des Extracellulär-Raumes bezeichnen.

Die entscheidende Rolle bei der verminderten Natriumausscheidung spielt die Niere, und zwar durch eine erhöhte Reabsorptionskapazität der Tubuli. Cachera und Mitarbeiter verglichen in diesem Zusammenhang die Reabsorption von Natrium bei Belastung mit dieser Substanz in Abhängigkeit von der Na-Plasmakonzentration, die identisch ist mit der Konzentration im Glomerulus-Filterat. Steig die Konzentration von Natrium im Plasma, so sinkt bei Normalen die Reabsorption und umgekehrt, allerdings bewegen sich diese Schwankungen der Reabsorption in Abhängigkeit von Na-Plasmaspiegel innerhalb enger Grenzen, die weder nach unten noch nach oben überschritten werden, so daß man die Reabsorption als ziem-

lich konstant bezeichnen kann in bezug auf ihre obere und untere Grenze. Bei stabilem Ascites wächst die rebsorbierte Na-Menge stark mit dem Anstieg der Na-Plasma-Konzentration. Bei rasch nachlaufendem Ascites dagegen steigt nach Natrium-Belastung die Reabsorption von Natrium nur wenig an, was verständlich ist, wenn man berücksichtigt, daß die Niere in diesen Fällen meist die obere Grenze der Reabsorptionsfähigkeit schon erreicht hat.

Ohne Einfluß auf die Reabsorption von Natrium ist dagegen das Volumen des Glomerulusfiltrats und damit auch die dort vorhandene Menge Na, wie Cachera, und Mitarbeiter sowie Buchborn, Koczorek und Wolff in ihren Arbeiten zeigten. Ebenso beziehen Epstein, Lesser und Berger die Na-Retention auf eine vermehrte Reabsorption und nicht auf das bei Lebererkrankungen häufig zu findende verminderte Glomerulusfiltrat. (Auf die Clearance-Untersuchungen wird an anderer Stelle eingegangen.)

Bei Leberleiden ist außer dem Natriumstoffwechsel auch der des Chlor verändert. Fiessinger, Varay und Mitarbeiter wiesen nach, daß die Chlorkonzentration im Urin regelmäßig erniedrigt ist, auch bei Hepatitis, so daß man auf eine Chlorretention schließen kann. Aus der Chlorkonzentration im Plasma können dagegen keine Schlüsse gezogen werden, da Fiessinger und Mitarbeiter bei Cirrhotikern nebeneinander Erhöhung und Erniedrigung des Chlorspiegels fanden. Ähnliche Ergebnisse brachten auch die Versuche von Köhler. Er belastete Leberkranke mit Chlor und untersuchte die Abhängigkeit der Chlorausscheidung von der Schwere der Lebererkrankung; dabei fand er zwar eine Chlorretention, aber keinen proportionalen Zusammenhang mit dem Ausmaß des Leberleidens.

Da die ausgeschiedenen Tagesmengen von Chlor und Natrium bei Leberkranken erniedrigt sind, ist auch die gesamte Molekular-Konzentration im Urin erniedrigt, obwohl Kalium vermehrt ausgeschieden wird, was außer Cachera, Darnis und Lubetzki auch Goodyer, Relman und Mitarbeiter und J. Paris erwähnen. Das Kalium im Plasma zeigt keine großen Unterschiede zwischen Normalen auf der einen Seite und Cirrhotikern und Patienten mit akuter Hepatitis auf der anderen Seite.

c) Clearance

Will man die Nierenfunktion genau beurteilen, so muß man in diesem Zusammenhang auch die mit den verschiedenen Clearance-Methoden erarbei-

teten Ergebnisse berücksichtigen. Bei der Bestimmung des Glomerulusfiltrats mit der Kreatinin-Clearance fanden Deutsch und Ellegast bei 115 Hepatitis-kranken einen Mittelwert von 103,98 ccm/min, der gegenüber dem Normalwert von 119,65 ccm/min etwas erniedrigt war. Mit der gleichen Methode fanden Hand und Albus bei 15 Fällen von Hepatitis ebenfalls tiefnormale bis pathologische Werte für das Glomerulusfiltrat. Siegler und Faludi, deren Werte mit denen der erwähnten Autoren übereinstimmen, gehen sogar so weit, die Ergebnisse der Kreatinin-Clearance als Leberfunktionsprobe anzusehen, denn sie beobachteten, daß das Glomerulusfiltrat am Krankheitshöhepunkt am stärksten eingeschränkt war und sich bei Besserung der Erkrankung wieder normalisierte. Daß sich dabei in Fällen von rasch abklingender Hepatitis eine direkte Beziehung zwischen Höhe des Glomerulus-Filtrats und dem zirkulierenden Blutvolumen nachweisen läßt, beschrieben Heuchel und Scharf. Bei schweren Hepatitisfällen veränderte sich das Bild etwas. Hier waren am Anfang der Erkrankung (progredientes Stadium) beide Größen durchschnittlich niedrig. Mit Erreichen und Überwinden des Krankheitsgipfels sah man divergierendes Verhalten. Das Glomerulusfiltrat stieg steil an, und die Blutmenge sank noch unter den erniedrigten Anfangswert und normalisierte sich später als das Glomerulusfiltrat. Wie Siegler und Faludi weiter zeigen konnten, bestand ein paralleles Verhalten zwischen Clearance-Werten und Serumalbuminspiegel, als Maßstab für die Schwere der Hepatitis, nicht aber zwischen Clearance-Werten und den Kolloidlabilitätsproben.

Bei chronischen Lebererkrankungen dagegen wird nicht so konstant eine Einengung des Glomerulusfiltrats gefunden wie bei akuten Erkrankungen (Siegler, Faludi). So wurden Untersuchungen veröffentlicht, bei denen sich bei Cirrhotikern, teils mit Ascites, normale Werte für das Glomerulusfiltrat ergaben (Epstein, Lesser und Berger sowie Siegler und Faludi). In anderen Mitteilungen wird berichtet, daß mit zunehmender Schwere der Erkrankung eine Tendenz zur Erniedrigung des Glomerulusfiltrats bestand (Dutz und Voigt sowie Paris). Als Beispiel seien die Ergebnisse von Cachera, Darnis und Lubetzki erwähnt: Bei Cirrhotikern mit stabilem Ascites betrug das Glomerulusfiltrat 51 ccm/min (normal: 88,8 - 170,3 ccm/min, mit der Kreatinin-Clearance gemessen); bei Patienten mit rasch nachlaufendem Ascites ergaben sich 39,3 ccm/min als Durchschnittswert.

Alle zuletzt genannten Autoren beschreiben aber auch gleichzeitig Fälle von Cirrhose mit normalen oder sogar übernormalen Werten für das Glo-

merulusfiltrat. Ob die Beeinträchtigung des Glomerulusfiltrats in einem sicheren Zusammenhang mit der Schwere der chronischen Lebererkrankung steht, ist also nicht eindeutig geklärt.

Interessant ist die Frage, inwieweit die Diurese von dem verminderten oder erhöhten Glomerulusfiltrat abhängt. Giraud, Levy und Latour fanden in dieser Hinsicht bei Cirrhotikern keine Korrelation; die Diurese wird nämlich in erster Linie von der Reabsorptionsfähigkeit der Tubuli bestimmt.

Mit der Nierenclearance kann auch die Gesamtplasmadurchströmung der Niere gemessen werden. Dabei stellten Deutsch und Ellegast mit der PAH-Clearance bei Fällen mit akuter Hepatitis Durchschnittswerte von 525,67 ccm/min fest, die significant unter dem Normalwert von 687,33 ccm/min lagen. Hand und Albus fanden dagegen bei Hepatitiskranken entweder normale oder nur leicht eingeschränkte Werte, und die Einschränkung betraf vorwiegend ältere Personen. Die Autoren vermuten dabei eine Wirksamkeit noch unbekannter Faktoren, was daraus hervorgeht, daß keine sichere Parallelität zwischen den Werten des Glomerulusfiltrats und denen der Gesamtplasmadurchströmung nachgewiesen werden konnte; sie denken dabei an das Alter als pathogenetischen Faktor. Eine Korrelation zwischen Serumbilirubinspiegel einerseits und Durchblutungsgröße der Niere andererseits konnte von Deutsch und Ellegast gefunden werden. Mit der Höhe des Bilirubinspiegels nimmt die Durchströmung der Niere ab. Bei den chronischen Lebererkrankungen gilt für die Beurteilung der Gesamtplasmadurchströmung, was schon über das Glomerulusfiltrat gesagt wurde.

Über das Ausmaß der Reabsorption von Wasser als Ausdruck der Tubulusfunktion, ebenfalls mit der Clearance gemessen, liegen keine einheitlichen Angaben vor. Während Hand und Albus bei Hepatitis normale Werte fanden, bezeichnen Deutsch und Ellegast die Steigerung der Reabsorption von dem Normalwert 98,7 % ($\pm 1,77$) auf 99,1 % ($\pm 0,36$) bei Hepatitis - mit der Kreatinin-Clearance gemessen - als eine Erhöhung. Außerdem verglichen sie die Änderung der Rückresorption: Sie fanden keine signifikante Abhängigkeit.

Paris untersuchte die Reabsorption bei Cirrhotikern mit der Hyposulfit-Clearance und fand dabei 22 mal normale Werte, 5 mal war die Reabsorption reduziert und einmal erhöht. Der Autor bemerkte hierzu, daß der absolute Wert für die Reabsorption zwar normal sei, setzt man aber den Wert für das Glomerulusfiltrat mit dem für die Reabsorption in Beziehung, bildet also den

Quotienten C/R, so liegt dieser 20 mal unter dem vom Autor errechneten Normalwert von 1,31. Paris wertete seine Ergebnisse im Sinne einer Erhöhung der Reabsorption, weil bei normaler Reabsorption das Glomerulusfiltrat erniedrigt war. Giraud, Levy und Latour fanden unter 15 Patienten mit alkoholischer Cirrhose 10 normale, 4 erniedrigte und einen erhöhten Wert.

Außer den Untersuchungen über den Wasser- und Elektrolythaushalt bei Lebererkrankungen wird man auch noch den Sedimentbefund und den Reststickstoff kontrollieren müssen, um sich von der Nierenfunktion ein abgerundetes Bild machen zu können.

d) Reststickstoff

Bei der Bestimmung des Rest-N fanden Siegler und Faludi bei 102 Patienten (85 akute Hepatitis und 17 chronische Hepatitis) zweimal eine Erhöhung bis zu 50 mg %. Hand und Albus sahen dagegen bei ihren 15 untersuchten Fällen akuter Hepatitis nie eine Azotämie. Auch Poklekowski registrierte bei einem Untersuchungsgut von 70 Patientinnen (46 akute Hepatitis, 6 chronische Hepatitis, 3 Cirrhosen, 6 Verschuß-ikterus, 2 Cholangitis, 5 Fälle mit Verdacht auf Hepatitis und zweimal Ikterus in Gravidität) keine Erhöhung von Rest-N, Harnstoff-N und Harnsäure, auch nicht bei einer Patientin, die an einer schweren Hepatitis mit Ausgang in subchronische Leberdystrophie litt und im Koma starb. Bei den von Giraud, Levy und Latour untersuchten 68 Fällen von Cirrhose war der Rest-N immer niedrig, und auch unter den 100 Hepatitisfällen von Benda, Rissel und Stefenelli fand sich kein pathologischer Wert. Zusammenfassend kann man sagen, daß eine Rest-N-Erhöhung bei akuter Hepatitis und Cirrhose eine seltene Ausnahme darstellt.

e) Sedimentbefund

Die Sedimentuntersuchungen bei Leberkranken bieten dagegen häufiger einen pathologischen Befund. Betrachten wir zunächst die Angaben über die Hämaturie. Im Sediment von Hepatitiskranken wies Poklekowski in 13 von 46 Fällen Erythrozyten nach. Die Untersuchungen von Siede ergaben in einem Drittel seines Patientengutes Erythrurie, als er 118 Fälle bei einer Epidemie in Thalheim untersuchte. Farquhar, der 4 freiwillige Männer mit dem Hepatitisvirus infizierte, sah bei allen eine zunehmende Erythrozytenausscheidung im Urin während der ersten

Woche der Erkrankung, wobei er nach Addis quantitative Sedimentuntersuchungen anstellte. Paris sah bei 5 von 100 Patienten mit Hepatitis Erythrozyten im Sediment. Daß auch unter einer größeren Anzahl von Patienten mit akuter Hepatitis kein Fall mit Hämaturie gefunden werden kann, zeigen die Arbeiten von Siegler und Faludi (85 Fälle) sowie von Hand und Albus (15 Fälle). Angaben über das Vorkommen von Hämaturie bei chronischen Lebererkrankungen machte Morrison, indem er erwähnt, daß bei 15 % seiner 20 Patienten mit Cirrhose ohne Ascites und bei 17 % von 19 Cirrhotikern mit Ascites Mikrohämaturie zu finden war.

Im Harn ist außer der Hämaturie auch das Auftreten von Zylindern zu berücksichtigen. Stellen wir zunächst wieder die Beobachtungen bei akuter Hepatitis zusammen: Poklekowski fand unter 46 Fällen 2 mit hyalinen Zylindern. Bei dem schon erwähnten Versuch von Farquhar traten bei allen 4 Patienten vermehrt granulierte Zylinder im Sediment auf. Auch Benda, Rissel und Stefanelli beschreiben unter 100 Hepatitisfällen das Vorkommen von Zylindrurie. In ihrer Arbeit: "Nierenfunktionsprüfung bei Leberkrankheiten" erwähnen Siegler und Faludi zwar das von anderen Autoren beschriebene Auftreten von hyalinen und granulierten Zylindern bei Hepatitis und heben dabei eine Kinderepidemie in Thalheim besonders hervor zusammen mit der Feststellung, daß dieses Symptom bei Kindern häufiger sei als bei Erwachsenen (Siede), was auch für die Hämaturie gelte; bei ihren eigenen 85 Fällen sahen sie dagegen nie Zylinder im Sediment, wie auch Hand und Albus bei 15 Patienten. Eine Zylindrurie bei chronischen Leberleiden beschrieben Henrikson bei 51 von 151 Cirrhotikern sowie Morrison. Letzterer fand bei 30 % der Cirrhosen ohne Ascites (20 Fälle) und bei 44 % der Cirrhosen mit Ascites (19 Fälle) ein in dieser Hinsicht pathologischer Sedimentbefund. Im Gegensatz dazu fanden Giraud, Levy und Latour bei 68 Fällen von Cirrhose nur in 3 % granulierten Zylinder und halten das Auftreten von Zylindern wegen der geringen Häufigkeit für unbedeutend. Unter den 3 Cirrhotikern, die Poklekowski untersuchte, war keiner mit Zylindrurie. Ein normales Bild fanden auch Siegler und Faludi bei 17 Fällen mit chronischer Hepatitis.

f) Proteinurie

Zu den auf die Niere hinweisenden Symptomen gehört auch die Ausscheidung von Eiweiß im Urin. So sah Siede bei akuter Hepatitis während der Fieberperiode in 5 % Albuminurie von 1 - 2 ‰ Fsbach im ikterischen

Stadium dagegen nur bei 1 % der Fälle. Der Autor deutete die Erscheinung als febrile Albuminurie, zumal sie nur flüchtig auftrat. Diesen Ergebnissen stellten Benda, Rissel, Stefenelli ihre Untersuchungen gegenüber; sie fanden eine Albuminurie von $1/4 - 1/2$ ‰ Esbach, und zwar im fieberfreien Stadium. Sie konnten also das Fieber als Ursache ausschließen. Sie machten außerdem die Beobachtung, daß die Albuminurie meist bei Bilirubinwerten von 12 - 16 mg % im Serum auftrat. Ihr Untersuchungsgut umfaßte 100 Fälle von akuter Hepatitis. In ihrer Arbeit erwähnen die Autoren außerdem, daß Gutzeit bei 50 - 70 % und Straub bei 32 % ihrer Fälle eine Albuminurie fanden. Siegler und Faludi konnten unter 85 Fällen nur zweimal Eiweiß im Urin nachweisen. Bei dem Versuch von Farquhar, der, wie schon erwähnt, 4 Freiwillige mit dem Hepatitisvirus infizierte, so daß eine Gelbsucht auftrat, ergab sich, daß bei allen 4 eine Albuminurie auftrat. Der Autor sah - wie Benda und Mitarbeiter - eine gewisse Parallelität zwischen Serumbilirubinspiegel und Eiweißausscheidung. Eine positive Eiweißprobe bei Hepatitis fanden schließlich auch Poklekowski (dreimal unter 46 Patienten) und Paris (zweimal unter 10 Patienten). Während von den erwähnten Autoren unter ihrem Untersuchungsgut ab und zu Fälle mit Albuminurie gefunden wurden, so gibt es auch Arbeiten, die hervorheben, daß bei den untersuchten Patienten nie Eiweiß im Urin nachgewiesen werden konnte (Hand und Albus, Brugsch, Arzt). Siegler und Faludi, aus deren Arbeit die Ergebnisse von Brugsch und Arzt entnommen wurden, erklären diese unterschiedlichen Angaben mit der Verschiedenheit der Epidemien und der Erfahrung, daß pathologische Urinbefunde im Verlauf einer Hepatitisepidemie bei Kindern häufiger gefunden werden als bei Erwachsenen, so daß die Höhe des Prozentsatzes der pathologischen Befunde von der Zahl der erkrankten Kinder abhängt.

Auch bei Cirrhose ist eine Albuminurie zwar keine konstante Beobachtung, aber Morrison fand immerhin bei 60 % seiner Fälle (20) Eiweiß im Urin und bei ascitischen Formen (19 Fälle) sogar noch 18 % mehr, also 78 %. Von den 386 Patienten, die Ratnoff und Patek untersuchten, hatten 34 % eine Albuminurie.

g) Volhard'scher Verdünnungs- und Konzentrationsversuch

Zu einer genauen Prüfung der Nierenfunktion gehört auch der Volhard'sche Verdünnungs- und Konzentrationsversuch. Nach An-

gaben von Siegler und Faludi ist die Verdünnungs- und Konzentrationsfähigkeit der Nieren im Verlauf der Hepatitis gut, nur am Höhepunkt der Gelbsucht war bei 60 % von 85 Fällen die Konzentrationsfähigkeit bis zu einem spezifischen Gewicht von ungefähr 1020 herabgesetzt. Auch Poklekowski fand bei ihrem Patientengut keine nennenswerte Einschränkung der Konzentrationsfähigkeit, nur in einem Fall von 46 Hepatitiskranken sank das spezifische Gewicht unter 1022. Bei allen übrigen waren die Werte normal oder höchstens gering eingeschränkt (1022 - 1027). Bei Cirrhotikern fand die Autorin bei allerdings nur 3 untersuchten Patienten eine eingeschränkte Konzentrationsfähigkeit. Die 8 Patienten von Gigli und Giovannetti zeigten ebenfalls eine geringe Verminderung der Konzentrationsfähigkeit der Nieren. Die Werte schwankten zwischen 1014 und 1027 beim Volhard'schen Versuch.

III. PATHOGENESE DER NIERENVERÄNDERUNGEN BEI LEBERKRANKHEITEN

Es ergibt sich nun die Frage, ob die pathologischen Harnbefunde bzw. die Störungen der Nierenfunktion, die bei Hepatopathien vorkommen, auf extrarenale Faktoren zurückzuführen sind, die Niere also nur auf übergeordnete Steuerungen reagiert, oder ob die Niere selbst "krank" ist, so daß die pathologischen Befunde wirklich Ausdruck eines funktionellen oder organischen Nierenschadens sind.

Ohne unmittelbare Nierenbeteiligung lassen sich zu einem gewissen Grade die Störungen im Elektrolyt- und Wasserhaushalt bei Leberkranken erklären, wie aus der nun folgenden Schilderung ihrer Pathogenese zu entnehmen ist.

a) Permeabilitätsstörungen der Gefäße

Die Wasserretention und damit die Vermehrung der extracellulären Flüssigkeitsmenge wird begünstigt durch eine Kapillaritis mit Permeabilitätssteigerung, wie sie von Eppinger bei Lebererkrankungen beschrieben wurde. Dies konnten seine Schüler Benda, Ellegast und Rissel bestätigen. Als sie nämlich bei Hepatitiskranken mit Geigyblau 536 und Kongorot die Plasmamenge bestimmten, fiel auf, daß sich die Haut der Patienten mit dem Farbstoff anfärbte, was bei Lebergesunden nicht zu beobachten war. Patienten mit sonstigen Permeabilitätsstörungen verhielten sich genauso wie Leberkranke. Diese Erscheinung werteten die Autoren als Zeichen gesteigerter Permeabilität.

b) Bluteiweißveränderungen

Weiterhin ist als pathogenetischer Faktor die bei Lebererkrankungen zu findende Hypalbuminämie genannt worden, die zu einer Verminderung des kolloidosmotischen Drucks und damit zu Flüssigkeitsaustritt führen kann. Kalk und Wildhirt untersuchten unter diesem Gesichtspunkt Patienten mit Cirrhose; sie halten die Änderung des Bluteiweißspektrums zwar für wichtig im Zusammenhang mit der Oedembereitschaft, betonen aber, daß keine enge Beziehung zwischen der Veränderung der Bluteiweißzusammensetzung und dem hepatischen Oedem besteht. Dieselbe Beobachtung machten Dutz und Voigt sowie Langeron und Mitarbeiter. Siegler und Faludi betrachteten die Verhältnisse bei akuter Hepatitis: Sie lehnen einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Hyp- und Dysproteinämie und Oedembereitschaft ab. Sie fanden, daß eine mit völlig normalem Eiweißbild einhergehende Hepatitis dieselben Nierenfunktionsstörungen aufweisen kann, wie die mit Hypalbuminämie, Hyper- α - und Hyper- β -Globulinämie einhergehenden Hepatitisfälle.

c) Die Antidiuretische Substanz

Über die Bedeutung der ADS (=Antidiuretische Substanz) für Wasserretention, Oligurie und Ascitesbildung im Verlauf von Leberschäden gehen die Auffassungen weit auseinander. So fand man in Serum und Urin von Leberkranken antidiuretisch wirksame Substanzen. Einen Beweis dafür erbrachten Hall, Frame und Drill, indem sie Ratten den Urin von Patienten mit Cirrhose und Ascites injizierten; sie fanden eine diuresehemmende Wirkung, die 5 Millieinheiten Pituitin entsprach. Übereinstimmende Resultate erzielten Stueck, Leslie und Ralli sowie Fiaschi, Scavo und Ciampalini. Es ist nun offen, ob ein verminderter ADS-Abbau in der kranken Leber oder eine gesteigerte Produktion in der Hypophyse dafür verantwortlich ist, oder ob beide Möglichkeiten gleichzeitig bestehen. Für eine gesteigerte Sekretion von ADS sprechen die Befunde von Cavallero und Zanchi, die eine deutliche Zunahme dieser Substanz im Hypophysen-Hypothalamussystem fanden, besonders bei Fällen von Cirrhose mit Ascites. In ähnlicher Weise zu deuten sind die Untersuchungen von Coronini, der in demselben anatomischen Gebiet bei splenomegaler Cirrhose eine Vermehrung der nach Gomori färbbaren Substanzen nachweisen konnte.

Die pathogenetischen Zusammenhänge bei der ADS-Überproduktion stellt

man sich folgendermaßen vor: Shorr und Mitarbeiter ist es gelungen, im Schock bzw. im Kollaps sogenannte vaso - depressor - materials = VDM-Substanzen nachzuweisen, deren chemische Identität mit dem Ferritin wahrscheinlich ist. Als Bildungsort werden Leber, Milz und Skelettmuskel angenommen. Als Antagonisten dieser Substanzen werden sogenannte vaso-exitors-materials = VEM-Substanzen angenommen, die Beziehung zum Hypertensin haben sollen. Sie sollen in der Niere entstehen. Die VDM-Substanzen wirken gefäßerweiternd und blutdrucksenkend, die VEM-Substanzen bewirken das Gegenteil. Die Gewebshypoxie während des Schocks ist wahrscheinlich verantwortlich für die Bildung von VDM und VEM. Da festgestellt wurde, daß die VDM-Substanzen nur von einer normal funktionierenden Leber abgebaut werden können, kommt es bei Hypoxie mit Störungen des Leberstoffwechsels zu einem Anstieg dieser Substanzen im Blut. Nun soll es bei einer Vermehrung von VDM-Substanzen im Blut zu einer Reizung des Hypophysenhinterlappens kommen und damit zu einer Ausschüttung von antidiuretischem Hormon (ADH). Wie im Schock, so ist auch bei Lebererkrankungen eine Verminderung des Herzminutenvolumens und der zirkulierenden Blutmenge mit Hypotonie zu beobachten (Wollheim). Daß bei Lebererkrankungen, im besonderen bei der Schlußphase einer Cirrhose, schockähnliche Zustände herrschen, beschreibt auch Martini. Er führt das Geschehen auf eine hyperdynamische periphere Zirkulation zurück, also auf eine starke periphere Gefäßdilatation, und nicht so sehr auf die Verminderung der zirkulierenden Blutmenge, im Gegenteil: Er schließt sich der Anschauung von Papper an, der eine Vermehrung der Blutmenge bei peripherer Gefäßdilatation annimmt. Martini bezeichnet aus diesem Grunde die terminale Niereninsuffizienz bei Lebercirrhose als die Schlußphase einer tiefgreifenden Wasserhaushaltsstörung. So führen einmal die veränderten Kreislaufverhältnisse und der durch Hypoxie geschädigte Zellstoffwechsel der Leber zu einer Vermehrung der VDM-Substanzen im Blut und damit zur gesteigerten Produktion von antidiuretischem Hormon, so daß in den Tubuli der Niere die Wasserrückresorption gesteigert werden kann. An die Schilderung der veränderten Kreislaufverhältnisse bei Lebererkrankungen anknüpfend, kann man hier noch deren weitere Auswirkung auf die Nierenfunktion erwähnen. Es kommt nicht nur zu einer Verschlechterung der Leberdurchblutung, sondern die Nierendurchblutung ist ebenfalls gestört, wie auch aus den Ergebnissen der Clearance-Untersuchungen zu ersehen ist. Da die verminderte Nierendurchblutung neuerdings mit der Oedementstehung im allgemeinen in Zusammenhang gebracht wird, weil hierbei Störungen im Wasserhaushalt und Natriumretention beobachtet werden, lassen

sich die veränderten Kreislaufverhältnisse auch für die Entstehung des hepatischen Oedems verantwortlich machen (Spellberg). Das gleiche gilt auch für die Pathogenese des cardialen Oedems (Schwiegk). Kommen wir wieder zur Ursache der ADS-Überproduktion zurück. Beckmann und Mitarbeiter stellen sich die ADH-Bildung über ein Ansteigen des osmotischen Druckes des Serums vor, der zur Reizung der Osmoreceptoren führt, wodurch im Hypophysen-Hypothalamusgebiet vermehrt ADH gebildet wird. Daß sich die Serumosmolarität bei Leberleiden, besonders bei ascitischen Formen der Cirrhose ändert, geht daraus hervor, daß die hierfür entscheidenden Faktoren, nämlich Wasser, Elektrolyte und Bluteiweißzusammensetzung im Verlauf dieser Krankheiten ständig variieren. Diese Zusammenhänge erwähnen auch Wolff, Koczorek, Buchborn, da sie eine feste Korrelation zwischen ADH-Spiegel im Serum und Serumosmolarität fanden, die genau derjenigen beim Gesunden entsprach und die Gültigkeit des Verney-Mechanismus der Osmoregulation auch bei Lebererkrankungen mit und ohne Ascites nachweist. Bei akuten Volumenverschiebungen in den Flüssigkeitsräumen, wie nach Ascitespunktion und bei Ascitesneubildung fanden sie diese Relation, allerdings nicht so ausgeprägt. In diesen Fällen machen sie die Reizung von Volumenreceptoren durch die Hypovolämie unabhängig von der Osmolarität für den Anstieg des ADH-Titers verantwortlich.

Für eine Vermehrung von ADS im Serum und Urin kommt neben einer gesteigerten Sekretion auch ein verminderter Abbau durch die Leber in Frage, wenn sie in ihrer Funktion gestört ist. Um dies zu beweisen, schädigte Benda Ratten durch Allylformiat und spritzte anschließend ADS. Die Diurese sank bei diesen Tieren stärker als bei gesunden. Außerdem untersuchte der Autor Homogenate von gesunden und geschädigten Rattenlebern, die er mit ADS versetzte. Kranke Lebern bauten diese Substanz nicht mehr ab. Imanaga, Kondo und Mori erbrachten den Nachweis der Unfähigkeit der Leber, ADS abzubauen, indem sie bei Laparotomien in die V. portae 1 E Pitressin injizierten und im Venenblut die antidiuretische Aktivität bestimmten. Bei Gesunden und Patienten mit Morbus Banti war kein Anstieg der ADS zu verzeichnen, dagegen bei Cirrhosen mit Ascites. Entnommenes Lebergewebe zeigte in vitro paralleles Verhalten. Fiaschi, Scavo und Ciampalini belasteten Leberkranke und Gesunde mit Tonephin. Bei Cirrhotikern stieg die antidiuretische Aktivität im Urin mehr als bei der anderen Gruppe.

Während von diesen Autoren der antidiuretischen Substanz bei der Wasserhaushaltsstörung im Rahmen von Leberleiden durchweg eine entscheidende Bedeutung zugedacht wird, messen Cachera, Darnis und Lubetzki diesem Faktor keine spezifische Wirkung bei der Entstehung des hepatischen Oedems bei, denn ADS sei nicht nur bei Leberkrankheiten, sondern auch bei anderen Krankheiten mit Oedemen im Urin vermehrt. Andere Autoren gehen sogar so weit, daß sie eine ADS-Vermehrung bei Leberkrankheiten überhaupt in Frage stellen. So fand Schindl bei Lebercirrhose, Herzdekompensation, renaler und essentieller Hypertonie gewöhnlich weniger oder gleichviel, aber nie mehr ADS als bei Gesunden im Urin. Stein, Schwartz und Mirsky untersuchten die antidiuretische Plasmaaktivität. Sie erhielten bei 28 % von 25 Patienten mit Cirrhose (+Ascites), bei 18 % von 28 Patienten, die an Herzkrankheiten mit vermehrter Blutmenge litten, und bei 36 % von 25 Fällen mit Hypertension eine erhöhte antidiuretische Wirkung. Dutz und Voigt verglichen die Serum- und Harnwerte für die antidiuretische Aktivität von Fällen mit akuter Hepatitis, chronischer Hepatitis und Cirrhose untereinander. Sie konnten keine Abweichung von der Norm beobachten. Eine Ausnahme machte lediglich ein extrem schwerer Fall von dekompensierter Cirrhose, bei dem die ADS sowohl im Serum als auch im Harn erhöht war. Schließlich sind noch die Ergebnisse von Stephan, Jahn, Bord und Stahl zu erwähnen. Sie fanden unter 30 Cirrhosen nur 7, bei denen der biologische Test auf ADS pathologisch ausfiel.

Diese sich widersprechenden Mitteilungen sind zum größten Teil dadurch zu erklären, daß der ADS-Nachweis schwierig ist und daß von den verschiedenen Autoren unterschiedliche Bestimmungsmethoden benutzt wurden, so daß genaue Vergleiche schlecht möglich sind. Andererseits muß man aber auch daraus schließen, daß die ADS-Vermehrung keine konstante Beobachtung ist und ihr daher eine entscheidende Bedeutung abgesprochen werden muß; aus dieser Einschränkung sind vielleicht die Fälle von Cirrhose mit Ascites herauszunehmen. Bei der Beurteilung ist außerdem zu berücksichtigen, daß sich der ADS-Titer nach der Osmolarität und den Volumenverhältnissen richtet, die von Fall zu Fall und im Verlauf einer einzelnen Erkrankung großen Schwankungen unterworfen sind, so daß sich zwangsläufig auch die antidiuretische Aktivität in Serum und Harn ändern muß. Bei der Natrium-Retention spielt das Hypophysenhinterlappenhormon keine Rolle (Kuschinski). Um so größer ist aber darauf der Einfluß der Nebennierenrindenhormone.

d) Nebennierenrindenhormone

Aus der Nebennierenrinde ist ein Mineralocorticoid bekannt, das mit dem Wasser- und Elektrolythaushalt im allgemeinen und hier speziell bei Leberkrankheiten in Zusammenhang gebracht wird. Gemeint ist das Aldosteron. So bringt Summerskill die schlechte Wasser- und Natriumausscheidung bei akuten und chronischen Lebererkrankungen mit der hohen Aldosteronausscheidung im Urin und dem Hyperaldosteronismus im Blut in Zusammenhang. Auch Henly, Streeten und Pollard machen das Aldosteron für die Diuresehemmung verantwortlich, denn sie konnten durch Adrenalektomie den Ascites beseitigen. In diesem Zusammenhang ist auf Aldosteronantagonisten (Spirolacton) zu verweisen, die Wasserausscheidung und Na-Elimination fördern, was therapeutisch ausgenutzt werden kann. Wie kommt nun der Hyperaldosteronismus zustande? Einmal wird eine verminderte Abbaufähigkeit durch die geschädigte Leber diskutiert (Wolff, Koczorek und Buchborn), was die Autoren damit begründen, daß sie bei Cirrhotikern nach einer Aldosteronbelastung eine verzögerte und vermehrte Ausscheidung gegenüber der Norm feststellten. Häufiger wird dagegen eine andere Möglichkeit erwähnt, so auch von Wolff und Mitarbeitern, nämlich daß die Nebennierenrinde durch Wasserverschiebungen in den einzelnen Flüssigkeitsräumen, wie zum Beispiel nach Ascitespunktion, zur Aldosteronproduktion stimuliert wird. Schwiegk nimmt dabei an, daß das Aldosteron mit der Natrium- und Wasserretention das Plasmavolumen restituieren soll. Aldosteronüberproduktion kann nämlich in diesen Fällen durch eine Infusion abgefangen werden. In gleicher Hinsicht sind auch die Befunde von Morel zu deuten. Er fand, daß die Aldosteronaktivität ihr Maximum hat, wenn das Plasma hypotonisch ist; diese Voraussetzung ist bei der Cirrhose oft erfüllt.

Da Aldosteron bei allen Erkrankungen mit Oedemneigung und Wasserretention vermehrt im Harn gefunden wird, also bei cardialer Dekompensation, Nephrose und Cirrhose, so kommt auch diesem Faktor keine streng spezifische Wirksamkeit bei der Entstehung des hepatischen Oedems zu.

e) Oestrogene Hormone

Die Rolle der oestrogenen Hormone bei der Störung im Wasser- und Elektrolythaushalt bei Leberleiden ist noch ungeklärt. Verschiedentlich wurden bei Hepatitis (Cachera und Mitarbeiter) und Cirrhose (Benda) vermehrt Oestrogene gefunden. Außerdem weiß man, daß sie die Wasser- und

Natriumausscheidung beeinflussen können. Cirrhotiker zeigen auch oft Gynäkomastie, aber andererseits ist bei Cirrhotikern mit femininem Habitus die Oestrogenausscheidung nicht immer gesteigert (Gregoris).

f) Der mechanische Faktor

Einheitlicher wird dagegen das mechanische Moment bei der Entstehung von Ascites, verbunden mit der Entstehung von Störungen im Elektrolyt- und Wasserhaushalt, beurteilt. Dieser Faktor fällt allerdings bei akuter Hepatitis weg, obwohl auch dort Wasser und Elektrolytveränderungen beobachtet werden. In diesen Fällen sind eben zum Teil die oben geschilderten Vorgänge bedeutend.

So machen Cachera und Mitarbeiter neben hormonalen Einflüssen und dem hydroosmotischen Gleichgewicht des Plasma mechanische Faktoren für die Störung im Wasser- und Elektrolythaushalt verantwortlich und erwähnen Versuche und Ansichten verschiedener Autoren (Bradley, Sirota und Nabatoff sowie Blake). Auch Lichtman sowie Dutz und Voigt zweifeln nicht an der Bedeutung der portalen Stauung mit vermehrtem Flüssigkeitsaustritt aus den Kapillaren, deren Durchlässigkeit verändert ist. Hinzu kommt noch ein erhöhter Flüssigkeitsaustritt aus dem Lymphgefäßsystem in die Bauchhöhle infolge Stauung im portalen Bereich.

Daß bei den mechanischen Momenten der Leber eine entscheidende Stellung zukommt, wird von Schilling vermutet, denn die Einengung der V. portae und V. cava unterhalb der Leber ergab keine Ascitesbildung, während er durch teilweisen Verschuß der V. cava oberhalb der Leber Na-Retention und Ascites erzielte.

Als weiteren mechanischen Faktor bei der Nierenstörung sehen französische Autoren die Anschwellung der Zellen bei allgemeiner Hyperhydratation mit Erhöhung des intrarenalen Druckes, wodurch ein Hindernis für die Glomerulusfiltration entsteht.

g) Der renale Faktor

Unter Berücksichtigung all dieser geschilderten Einflüsse ist die Funktionsänderung der Niere bei Lebererkrankungen zum Teil als Anpassung an die veränderten Verhältnisse im Wasser- und Elektrolythaushalt zu werten. Die Kochsalz- und Wasserretention wird als eine Kompensation gegen den Verlust derselben in den extravasalen Raum angesehen, vor allem bei Cirrhose mit Ascites.

So lassen sich die üblichen - oft gar nicht berücksichtigten - Störungen der

Nierenfunktion bei Leberleiden erklären, ohne dabei einen rein renalen Faktor anzunehmen. In extremen Fällen entwickeln sich aber im Laufe von Lebererkrankungen bedrohliche Bilder einer Niereninsuffizienz mit hohen Rest-N-Werten, Anurie, Isostenurie und deutlich pathologischen Sedimentbefunden, die an eine echte Nierenbeteiligung denken lassen.

Auf Grund all dieser Beobachtungen wurden Begriffe geprägt, durch die die Organkorrelation zwischen Leber und Niere erfaßt werden soll. So spricht Nonnenbruch von einem sogenannten "Hepatorenalen Syndrom" (HRS), und in der französischen Literatur taucht oft in diesem Zusammenhang der Ausdruck "Hépatonephrite" auf (Dérot).

Nonnenbruch versteht unter dem HRS die gemeinsam auftretenden Störungen von Leber- und Nierenfunktion. Es wird bei Hepatitis verschiedener Genese, bei Erkrankungen oder nach Operationen an den Gallenwegen, Leberverletzungen, Lebercirrhose, Leber-Ca, Stauungsleber und bei chemisch-toxischen Läsionen beobachtet. Es bleibt dabei offen, ob Leber- und Nierenschaden auf wechselseitiger Beeinflussung oder auf einer gleichzeitigen Schädigung beider Organe beruhen. Nonnenbruch bezeichnet das Mißverhältnis zwischen gestörter Funktion und pathologisch-anatomischem Befund als wesentliches Merkmal dieses Syndroms. Als wichtigstes Symptom stellt er die Oligurie mit niedrigem spezifischem Gewicht heraus; es kann sogar eine Anurie, aber auch eine Polyurie ("crise polyurique") auftreten, auf jeden Fall also eine Diuresestörung. Der Harnbefund kann normal sein oder auch Eiweiß und in geringer Zahl Erythrozyten und Zylinder enthalten. Gelegentlich ist der Rest-N-Wert erhöht, oder es entwickelt sich eine Urämie. Die Reststickstofferhöhung im Blut muß aber nicht Ausdruck einer Niereninsuffizienz sein, sie kann auch durch Erhöhung des Residual-N bedingt sein, eine Erscheinung, wie sie bei Lebererkrankungen auftritt. Da die gleiche Symptomatik auch bei anderen extrarenalen Erkrankungen auftritt, ordnet Nonnenbruch später das HRS dem extrarenalen Nierensyndrom unter, um damit zum Ausdruck zu bringen, daß in Abhängigkeit von extrarenalen Erkrankungen Änderungen der Nierenfunktion auftreten und dabei neben dem extrarenalen auch ein renaler Faktor vorhanden ist ohne spezifisches morphologisches Bild.

Durch Tierversuche, morphologische und funktionelle Nierenuntersuchungen wurde nun versucht, die Pathogenese und damit auch eine scharfe Begriffsbestimmung zu finden.

Ein Teil der Erscheinungen läßt sich ohne weiteres mit den schon geschil-

derden Störungen im Elektrolyt- und Wasserhaushalt und ihrer Ursachen erklären.

Bei der Entstehung des ganzen Bildes wird auch noch die Wirksamkeit von Durchblutungsstörungen der Niere entweder in Form von reflektorischen Gefäßspasmen (mehr hypothetisch) oder von schockähnlichen Vorgängen diskutiert. Auf die Verbindung mit dem Schock lenkt die Verringerung der aktiven Plasmamenge bei Hepatitis, die Bradycardie, die Verminderung des Schlag- und Herzminutenvolumens und damit auch die Hypotonie, die bei Leberkranken häufig gemessen wird (Wollheim). Dabei bestehen nun die Möglichkeiten, daß entweder nur reine Funktionsstörungen oder auch noch zusätzliche morphologische Veränderungen sich entwickeln, zumal sich pathologisch-anatomisch und funktionell Beziehungen zum Bilde der Schockniere herstellen lassen (Lassen u. Thomsen sowie Frajers). In diesem Sinne ist auch die Mitteilung von Papper und Mitarbeitern zu verwerten. Bei 22 Fällen alkoholischer Cirrhose entwickelte sich eine Niereninsuffizienz. Die Autoren machen eine herabgesetzte renale Zirkulation dafür verantwortlich. Sie fanden nämlich eine erniedrigte endogene Kreatinin- und Hippurat-Clearance. In drei Fällen entwickelte sich die Insuffizienz im Anschluß an eine Ascitespunktion und sechsmal nach leichten intestinalen Blutungen. Der Blutdruck war bei allen Fällen herabgesetzt. Die histologischen Untersuchungen ergaben allerdings negative Befunde. Stipa, Cocco gaben hierzu einen experimentellen Beitrag. Sie unterbanden bei 12 Hunden die A. hepatica und Äste der V. portae; dadurch entstand eine ischämische Nekrose der Leber. Sie fanden 12 - 30 Stunden nach dem Eingriff eine Abnahme des Glomerulusfiltrats, Abnahme des Plasmavolumens, eine Verringerung der tubulären Ausscheidung und geringe histologische Veränderungen an den Tubuli. Ursächlich machen sie eine Ischämie der Niere verantwortlich, ausgelöst durch allgemeine Gefäßdilatation, die durch vasodepressorische Substanzen aus der Lebernekrose bedingt ist und mit verantwortlich für die Oedementstehung ist.

Für die Beteiligung von hepatogenen Toxinen an der Entstehung des Bildes gab Oettel einen Beitrag. Er verabreichte Hunden, Katzen und Kaninchen intravenös einen aus ihrer eigenen Leber bereiteten Brei. Er fand in der Niere tubuläre Degeneration und Verfettung. Toxisches Eiweiß versuchten Gigli und D'Anteo nachzuweisen, indem sie durch Fingerdruck eine Leberquetschung hervorriefen. An der Niere stellten sie später Glomerulus- und Tubulusveränderungen fest, für deren Entstehung sie eine toxische, aber auch eine vasculäre Ursache annahmen.

Pytel stellt sich vor, daß durch die zugrunde gehenden Leberzellen eine

Polypeptidämie entsteht, die zu Tubulusschäden führt, und Koch spricht von Eiweißspaltprodukten mit schädlicher Wirkung auf die Tubuli. Auch schädliche Aminosäuren, die von der kranken Leber nicht mehr verarbeitet werden können, werden als ursächlicher Faktor erwähnt. Während von Nonnenbruch eine Nierenbeteiligung in Frage gestellt wurde, weil er selten morphologische Veränderungen sah, lassen neben den erwähnten Versuchen und Beobachtungen vor allem die Befunde der Pathologen dennoch an eine solche denken. Nunes untersuchte die Nieren von Patienten, die an akuter Hepatitis (16 Fälle) und Cirrhose (40 Fälle) ad finem kamen. Mikroskopisch ergab sich immer eine trübe Schwellung, Vakuolenbildung und hyaline Degeneration bis zur Nekrose von Tubulusabschnitten. Das gleiche beschrieben auch Baxter, Ashworth-Lichtman, Solvae-László und Gaál. Von einigen Autoren wurden auch glomeruläre Schäden erwähnt (László, Gaál-Baxter, Ashworth-Nunes).

Wenn auch morphologische Nierenveränderungen bei Lebererkrankungen beschrieben werden, so muß dennoch darauf hingewiesen werden, daß damit kein Anhaltspunkt für eine spezielle Organkorrelation Leber-Niere bewiesen ist, denn die Veränderungen sind unspezifisch.

Der Begriff des HRS läßt sich also nicht genau definieren. Es läßt sich nämlich im einzelnen nicht genau entscheiden, ob Leber- und Nierenschaden Folge einer an beiden Organen gleichzeitig angreifenden übergeordneten Noxe sind oder in wechselseitigem Kausalverhältnis stehen. Nicht eindeutig geklärt ist außerdem die Rolle eines renalen Faktors, so daß ein Teil der Symptome als Folge eines echten Nierenschadens anzusehen wäre, denn es werden nicht in jedem Falle pathologisch-anatomische Nierenveränderungen mitgeteilt. Fest steht allein die Tatsache, daß im Verlauf von Lebererkrankungen Nierenstörungen auftreten können. Sieht man das Krankengut durch und sucht entsprechende Literatur, so macht man überall die Feststellung, daß ausgesprochene Fälle von Nierenversagen bei Leberkranken äußerst selten sind. Geringgradige Veränderungen wird man dagegen häufiger finden (Oligurie, Sedimentbefunde, Clearance-Störungen). Aus diesem Grunde nehmen Siegler und Faludi an, daß meist eine "forme fruste" des HRS vorliegt. Benda dagegen lehnt wegen der Seltenheit ausgeprägter Störungen eine spezifische Korrelation zwischen beiden Organen überhaupt ab und definiert die Zusammenhänge als "eine durch verschiedene Ursachen auslösbare, reflexbedingte und zentralgesteuerte Stoffwechselstörung." Die Niere fungiert dabei nur als Erfolgsorgan.

Der Begriff HRS könnte dadurch etwas eingeeñgt werden, wenn man im Gegensatz zu Nonnenbruch's Auffassung fordert, daß die Lebererkrankung das Primäre ist und die Funktionsstörung der Niere, sei es mit oder ohne path. - anat. Schäden, als deren Folgeerscheinung anzusehen ist. So kann man die Nierenstörungen bei Operationen an den Gallenwegen und die Gruppe von Krankheiten, bei der Leber und Niere durch die gleiche Noxe gleichzeitig geschädigt werden, ausklammern. Nierenstörungen beobachtet man nämlich nicht nur nach Operationen an den Gallenwegen, sondern auch nach einer Splenektomie, Prostatektomie und sogar nach einfachen Probelaaparatomie, so daß von einem spezifischen Wechselspiel zwischen Leber und Niere dabei nicht gesprochen werden kann. Die Ursachen für den Nierenschaden sind vielleicht bis zu einem gewissen Grad in beiden Fällen die gleichen, nämlich Eiweißzerfall und Hypoxämie, in dem einen Fall durch Operationen bewirkt, und im anderen Fall bei Lebererkrankungen auftretend. Das postoperative HRS nimmt nur insofern eine Sonderstellung ein, als die Nierenstörungen hauptsächlich nach Operationen an den Gallenwegen auftreten. Dabei sind verschiedene Faktoren maßgebend. Es können nämlich verschleppte Gallenerkrankungen vorliegen, oder cholecystitische und cholangitische Schübe auftreten oder eine toxische Leberschädigung durch Operation und Narkose wirksam werden (Bofinger).

Auch die Krankheitsgruppe mit den gemeinsamen Schädigungen von Leber und Niere wird nicht von allen Autoren zum HRS gerechnet, denn die Nierenfunktionsstörung ist nicht durch die Lebererkrankung induziert. Hier sind zu nennen die Intoxikationen mit Ph, Au, Hg, Pb, As, Amamita phalloides, Medikamente wie Atophan, Trypaflavin und Resorcin. In diesem Zusammenhang werden auch Infektionskrankheiten: Morbus Weil, Feldfieber und septische Zustände (Streptokokken, Staphylokokken, Coli) erwähnt. In die französische Literatur wurde hierfür der Ausdruck "Hépatonephrite" eingeführt und der Morbus Weil als die klassische Form dieser Erkrankung bezeichnet. Bei diesen Krankheiten ist eine anatomisch faßbare Nierenveränderung vorhanden und bemerkenswert, daß bei Intoxikationen und Infektionen das schädliche Agens eine besondere Affinität zu Leber und Niere hat, was wieder an einen besonderen Zusammenhang zwischen beiden Organen denken läßt.

Derot unterteilt die Hépatonephritis in drei Formen:

1. einfache H.n. mit Schüttelfrost, Fieber, Gelbsucht, Nierenschaden, Hypochlorämie und Rest-N-Erhöhung.
2. hämorrhagische H.n. : Zu den schon genannten Symptomen können noch

Läsionen des Zentralnervensystems und Hämorrhagien kommen.

3. hämolytische H.n.: Hier ist das Vorkommen von Methämoglobin und Hämatin im Serum besonders auffällig.

Paris befaßt sich in seiner Arbeit "L'exploration du fonctionnement du rein au cours des affections hépato-biliaires" etwas eingehender mit der Symptomatik des Nierenschadens. Das Auftreten von Albuminurie, Zylindrurie und Hämaturie sei im Gegensatz zu anderen hepatobiliären Affektionen hier häufiger und ausgeprägter vorhanden, und die Rest-N-Erhöhung bezeichnet er als konstantes Zeichen. Wenn der Rest-N-Wert normal oder niedrig sei, so sei eine Syntheschwäche der Leber anzunehmen. Blutdrucksteigerungen werden vermißt, genauso wie der Ausgang in chronisches Nierensiechtum. In der deutschen Literatur ist die H.n. nicht als selbständige Krankheit anerkannt.

IV LEBERVERÄNDERUNGEN BEI NIERENKRANKHEITEN

Bis jetzt war nur davon die Rede, ob die Niere bei Lebererkrankungen in Mitleidenschaft gezogen wird. Es liegt nahe zu fragen, ob dieses Abhängigkeitsverhältnis nicht auch im entgegengesetzten Sinne besteht. Gibt es also auch Leberveränderungen bei Nierenkranken?

Bei Patienten mit akuter oder chronischer Nephritis wurden schon Leber- und Milzvergrößerungen beobachtet. Volhard nahm hierfür eine cardiale Genese an. Spühler und Wuhrmann fanden auffällig häufig eine Cirrhose bei chronischen Nephritiden; dabei konnten alkoholische und posthepatitische Schäden ausgeschlossen werden. Die Takatareaktion fiel nach Jezler bei 12 von 15 Fällen pathologisch aus. Zum Vergleich wurde die Takatareaktion auch bei anderen Erkrankungen angestellt; hier war der positive Ausfall wesentlich seltener. Durch diese Mitteilung angeregt, untersuchten Siegler und Faludi daraufhin 100 an akuter und 100 an chronischer Nephritis leidende Kranke. Zur Kontrolle nahmen sie noch 300 Patienten mit sonstigen Krankheiten (Ulcus, vegetat. Dystonie, Neurasthenie). Die Leber war bei 38% der chronischen und 28% der akuten Nephritis vergrößert. Interessant ist der Umstand, daß die Milz wesentlich seltener palpabel war, und zwar in 10% bei akuter und nur in 3% bei chronischer Nephritis. Der Serumbilirubinwert war in 25% der Fälle erhöht (zwischen 1 - 3 mg%), bei akuter und chronischer Form des Krankheitsbildes in gleichem Maße. Die Thymolprobe ergab bei 14% der akuten und 28% der chronischen Nephritis

positive Werte. Urobilinogenurie trat bei 32% der Patienten mit akuter Nephritis und 30% der Patienten mit chronischer Nephritis auf. Die Auswertung der Takataprobe ergab die gleichen Beobachtungen wie die des Thymoltestes, aber nicht die 80%ige Positivität von Je z l e r. Insgesamt gesehen, war bei 40% der an akuter Nephritis und bei 70% der an chronischer Nephritis leidenden Patienten eine leichte Leberläsion nachweisbar. Setzt man die positiven Leberfunktionsproben mit den Fällen mit Lebervergrößerung in Beziehung, so ist eine genaue Übereinstimmung nicht festzustellen.

Mit den Clearance-Methoden, dem Volhard-Wasserversuch und den Rest-N-Bestimmungen war kein Zusammenhang zwischen der Niereninsuffizienz und der klinisch vorhandenen Leberschädigung nachweisbar. Bei chirurgischen Nierenerkrankungen überschreitet das Vorkommen pathologischer Leberbefunde nicht den Prozentsatz, wie er bei den Kontrollfällen beobachtet wird; angenommen ist hierbei die Bilirubinerhöhung im Serum bei Nephrolithiasis, besonders nach einem Anfall, was die Möglichkeit einer reflektorischen Steuerung des Bilirubinstoffwechsels nahelegt. Die pathohistologischen Untersuchungen ergaben bei 64% sämtlicher Fälle Hinweise auf einen Leberschaden, am häufigsten in Form einer fettigen Degeneration, manchmal auch als zentrolobuläre Nekrose oder periportale Infiltration; Fälle mit cardialer Dekompensation waren ausgeschlossen.

Auf Grund der Häufigkeit der veränderten Leberfunktionsproben und der pathologisch-anatomischen Befunde im Verlauf von Nierenerkrankungen halten die Autoren die Annahme eines pathogenetischen Zusammenhangs für gerechtfertigt. Diese Auffassung unterstützt auch L o k s i n a, der bei 52 Fällen akuter und 30 Fällen chronischer Nephritis mit der Bestimmung der Blutzuckerkurve, der Azorubinausscheidung, dem Serumbilirubinwert, der Sterkobilinausscheidung im Stuhl und der Urobilinbestimmung im Urin Anhaltspunkte für eine Leberläsion bei diffusen Nierenerkrankungen fand, deren Ausmaß angeblich der Oedembildung parallel geht. Histologisch war in 10 Fällen mit chronischer Nephritis Degeneration des Leberparenchyms und herdförmiges Oedem zu finden.

Als Ursache für den Leberschaden wird im Hinblick auf die Nekrosen der Leber die Urämie verantwortlich gemacht. Nekrosen finden sich bei Urämie auch an anderen Stellen des Organismus (Darm, Knochenmark, Herz). Die periportale Infiltration ist als Folgeerscheinung des Allergiezustandes anzusprechen (S i e g l e r und F a l u d i). Eine wichtige Rolle spielt außerdem noch die allgemeine Kapillaritis mit Permeabilitätsstörungen (S p ü h l e r - E p p i n g e r), die zu Oedemen und damit auch zu Lebervergrößerung und Parenchymschäden führt (L o k s i n a).

V EIGENE UNTERSUCHUNGEN ÜBER PATHOLOGISCHE URINBESTANDTEILE BEI LEBERKRANKHEITEN

Unser Beitrag zu dem gesamten Fragenkomplex besteht darin, daß wir in den Krankengeschichten von 1948 - 1960 die Urinbefunde bei den verschiedenen Lebererkrankungen überprüft haben, um festzustellen, ob und gegebenenfalls wie oft der Urin pathologische Bestandteile enthielt und wie sich die krankhaften Befunde bei den einzelnen Leberkrankheiten unterschieden. Beim Durchsehen des Materials achteten wir auf das Vorkommen von Eiweiß, Zylindern, und Erythrozyten im Harn und zusätzlich noch auf Rest-N- und Blutdruckwerte.

a) Akute Hepatitis

Betrachten wir zuerst die Fälle akuter Hepatitis, von denen 334 zur Verfügung standen, nachdem solche, die mit Cystopyelitis, chronischer Urethritis, Cystitis mit Blasendivertike¹, Nierenparenchymstein, Endomyocarditis, dekompensierter Herzinsuffizienz und infektiöser Mononukleose kombiniert waren, ausgeschlossen wurden. Auch ein Fall von Hepatitis syphilitica blieb unberücksichtigt.

Bei insgesamt 108 Patienten (= 32%) konnten wir einen pathologischen Urinbefund nachweisen. Diese Zahl setzt sich wie folgt zusammen:

Erythrozyten	
als einziger pathologischer Bestandteil	70 Fälle
Zylinder	
als einziger pathologischer Bestandteil	17 Fälle
Eiweiß	
als einziger pathologischer Bestandteil	6 Fälle
Erythrozyten und Zylinder kombiniert	9 Fälle
Erythrozyten und Eiweiß kombiniert	4 Fälle
Eiweiß und Zylinder kombiniert	2 Fälle

An dieser Stelle muß erwähnt werden, daß bei den Fällen mit mehrfach pathologischen Harnbeimengungen die einzelnen Bestandteile nicht immer bei einer einzelnen Untersuchung gefunden wurden, sondern daß zum Beispiel zwischen dem Auftreten von Erythrozyten einerseits und Zylindern auf der anderen Seite oft Tage lagen. Das gleiche gilt auch für das gemeinsame Vorkommen von Eiweiß und Erythrozyten sowie von Eiweiß und Zylindern.

Achtet man nun allein auf Erythrozyten, gleichgültig, ob sie als einziger Befund oder in Kombination mit Eiweiß oder Zylindern auftraten, so ergab sich eine Mikrohämaturie in 25% (83 Fällen). Sucht man unter dem gleichen Gesichtspunkt nach Zylinder enthaltenden Sedimenten, so fand sich 28 mal (8%) eine Zylindrurie. Eine Albuminurie trat dagegen nur bei 12 Fällen auf, was 4% entspricht.

Als seltenes Ereignis ist eine Rest-N-Erhöhung zu bezeichnen. Es fand sich einmal ein Rest-N-Wert von 67 mg% bei einer Hepatitis mit 23 mg% Gesamtbilirubin am Höhepunkt der Erkrankung. Das Sediment war frei von Zylindern, Erythrozyten und Eiweiß. Eine geringfügige Steigerung des Rest-N war schließlich noch zweimal zu finden bei leichten Hepatitisfällen mit Werten von 41 mg% und 44 mg%; hier war dagegen jeweils eine Mikrohämaturie nachzuweisen.

Nimmt man die Höhe des Serumbilirubinspiegels als Maßstab für die Schwere der Hepatitis, so ergab sich für das Auftreten von Erythrozyten und Eiweiß im Harn keine Korrelation zu der Höhe der Bilirubinwerte. Etwas deutlicher war dagegen die Abhängigkeit der Zylindrurie von der Schwere der Gelbsucht. Bei 67% der Fälle, bei denen Zylinder im Sediment registriert wurden, lag das Serumbilirubin über 10 mg%. Noch etwas deutlicher werden die Verhältnisse, wenn man sich nur die Fälle mit einem Gesamt-Bilirubin von 20 mg% und darüber am Höhepunkt der Erkrankung herausucht. 44% (12 Fälle) aller Zylinder enthaltenden Sedimente wurden bei Fällen mit einem Gesamt-Bilirubin oberhalb dieser Grenze gefunden. Man darf bei dieser Betrachtung aber nicht übersehen, daß bei 25 Fällen mit einem Bilirubinwert von über 20 mg% keine Zylinder nachgewiesen werden konnten; davon waren 17 ohne jeglichen Befund, 7 hatten nur Erythrozyten und einmal bestand Albuminurie.

Zum Schluß soll noch einmal eine Übersicht über die Auswertung der Urinbefunde bei akuter Hepatitis epidemica gegeben werden:

Erythrozyten	83 Fälle = 25%
Zylinder	28 Fälle = 8%
Eiweiß	12 Fälle = 4%
	<u>37%</u>
path. Harnbefunde	108 Fälle = 32%

In 5% der Fälle ergab sich also eine Kombination von Eiweiß, Erythrozyten oder Zylindern (15 Patienten). Während das gemeinsame Auftreten von Erythrozyten und Eiweiß (4) immer bei Bilirubinwerten unter 10 mg% beobach-

tet wurde, lag bei den Fällen, bei denen Zylinder entweder mit Erythrozyten (9) oder Eiweiß (2) gemeinsam vorkamen, der Bilirubinwert bei Werten von über 11 mg % - von 3 Ausnahmen abgesehen. Für die Zylindrurie läßt sich also - wie schon erwähnt - noch am ehesten eine Korrelation mit der Schwere der Hepatitis herausstellen.

b) Akute Lebernekrose

An die Ausführungen über die Hepatitis epidemica wollen wir nun die Betrachtung der Fälle mit akuter Lebernekrose anschließen. Unter dem Krankenmaterial der Klinik befanden sich davon 15 Fälle, von denen 6 einen pathologischen Sedimentbefund mit folgender Zusammensetzung aufwiesen :

Erythrozyten und Zylinder	3
Zylinder	3

Demnach wurde eine Mikrohämaturie bei 3 Fällen beobachtet, Zylindrurie trat sechsmal auf und Proteinurie überhaupt nicht.

Die Rest-N-Werte wurden nur in 7 Fällen bestimmt ; dabei ist viermal ein normaler Befund angegeben. In den restlichen Fällen war der Reststickstoff erhöht. Bei den Patienten mit Rest-N-Werten von 72 mg%, 61 mg% und 53 mg% wurde weder Eiweiß noch Erythrozyten noch Zylinder im Harn gefunden.

Am Schluß wieder eine Übersicht über die Urinbefunde :

Erythrozyten	3 Fälle
Zylinder	6 Fälle
path. Urin	6 Fälle

Den akut verlaufenden Lebererkrankungen werden nun die chronischen in Form der chronischen Hepatitis und der cirrhose gegenübergestellt.

c) Chronische Hepatitis

Es standen 232 Krankengeschichten mit der Diagnose chronische Hepatitis zur Verfügung, die zum größten Teil laparoskopisch gesichert war. Nicht berücksichtigt blieben Fälle, bei denen zusätzlich noch eine Nephropathie bestand.

Es ergibt sich folgendes Bild :

Bei 76 Fällen (=32 %) enthielt der Urin pathologische Bestandteile mit nachstehender Aufteilung :

Erythrozyten als einziger pathologischer Bestandteil	46
Zylinder als einziger pathologischer Bestandteil	11
Eiweiß als einziger pathologischer Bestandteil	6
Erythrozyten und Zylinder zusammen	10
Erythrozyten und Eiweiß zusammen	3

Somit findet man eine Häufigkeit für

Hämaturie	59 Patienten	= 25 %
Zylindrurie	21 Patienten	= 9 %
Proteinurie	9 Patienten	= 4 %

Rest-N-Erhöhungen konnten nicht gefunden werden. Beziehungen zwischen dem Auftreten pathologischer Harnbeimengungen und der Floridität der chronischen Hepatitis ergaben sich nicht.

d) Lebercirrhose

Den Beobachtungen über die pathologischen Harnbestandteile bei Cirrhose lagen 463 Krankengeschichten zugrunde. Darunter sind keine Fälle, bei denen außer der Cirrhose noch folgende Krankheiten bestanden: dekompensierter Hypertonus, dekompensiertes Mitralvitium, Cystopyelitis, Cystitis, Blasenulcus, chronische Nephritis, Nephroangiosklerose, Pyelonephritis, beiderseitige Hydronephrose, Nierenbeckenstein, Prostatacarcinom mit Nierenmetastasen und Peritonitis. Außerdem wurden die Fälle weggelassen, bei denen bei bestehender Cirrhose eine Herzinsuffizienz im Vordergrund stand. Wir teilten das Material in zwei Gruppen auf, indem wir die kompensierten Formen den dekompensierten (Koma, Ascites) gegenüberstellten.

Von den 309 Fällen mit kompensierter Cirrhose zeigten 35 % (108 Patienten) einen pathologischen Urin. Diese Zahl setzt sich wie folgt zusammen:

Erythrozyten als einziger pathologischer Urinbestandteil	72
Zylinder als einziger pathologischer Urinbestandteil	13
Eiweiß als einziger pathologischer Urinbestandteil	4
Eiweiß, Erythrozyten und Zylinder zusammen	4
Zylinder und Erythrozyten zusammen	6
Eiweiß und Zylinder zusammen	1
Erythrozyten und Eiweiß zusammen	8

Betrachtet man wieder die verschiedenen Bestandteile einzeln, so ergibt sich nachstehendes Bild:

Erythrozyten	90 Fälle = 29%
Zylinder	24 Fälle = 8%
Eiweiß	17 Fälle = 6%
path. Urin	108 Fälle = 35%

Nennenswerte Reststickstoff-Erhöhungen sind uns bei der kompensierten Cirrhose nicht aufgefallen.

Auch hier fehlte eine Korrelation zwischen Harnbefunden und Aktivitätsgrad der Cirrhosen. Den 309 kompensierten stehen 153 dekompenzierte Cirrhosen gegenüber. Hierbei betrachteten wir die Fälle mit Ascites gesondert von denen, bei denen ein Koma hepaticum bestand.

Unter den 73 Patienten mit Ascites als Ausdruck der Dekompensation hatten 44 (= 59%) keinen normalen Urinbefund:

Erythrozyten als einziger patholog. Urinbestandteil	22
Zylinder als einziger patholog. Urinbestandteil	5
Eiweiß als einziger pathologischer Urinbestandteil	4
Eiweiß, Erythrozyten und Zylinder zusammen	3
Zylinder und Erythrozyten zusammen	6
Erythrozyten und Eiweiß zusammen	4

Daraus ergibt sich:

Hämaturie	35 Fälle = 47%
Zylinder	14 Fälle = 19%
Eiweiß	11 Fälle = 15%

Rest-N-Werte wurden bei 23 Patienten gemessen; davon hatten 6 einen Wert von über 40 mg%. Der Harnstoff im Serum wurde 11mal bestimmt und 3mal über 40 mg% erhöht gefunden.

Die Cirrhosen (81 Fälle), bei denen Harnstatus und Rest-N-Untersuchungen im Koma vorgenommen wurden, ergeben folgendes Bild:

Erythrozyten als einziger patholog. Urinbestandteil	15
Zylinder als einziger patholog. Urinbestandteil	9
Eiweiß als einziger pathologischer Urinbestandteil	3
Eiweiß, Erythrozyten und Zylinder zusammen	3
Zylinder und Erythrozyten zusammen	8
Erythrozyten und Eiweiß zusammen	4

Zusammenfassend erhält man daraus:

Hämaturie	30 Fälle = 38%
Zylindrurie	20 Fälle = 25%
Proteinurie	10 Fälle = 13%
path. Urinbefund	42 Fälle = 53%

Bei Durchsicht der Krankenblätter im Hinblick auf den Rest-N und den Harnstoff im Serum wurde der erste 12mal bei 24 daraufhin untersuchten Patienten über 40 mg % erhöht gefunden (höchster Wert: 91 mg%). Der Harnstoffwert stieg in 6 von 13 Fällen über 40 mg% (höchster Wert: 86 mg%).

In einigen Fällen wurden die Patienten längere Zeit klinisch beobachtet, so daß einmal der Harnstatus und die Rest-N-Bestimmungen im rein ascitischen Stadium und später dann auch im komatösen Zustand gemacht wurden. In bezug auf den Sedimentbefund und die Proteinurie ergaben sich hier keine klaren Unterschiede. Dagegen stieg in 9 von 13 untersuchten der Rest-N-Wert von normalen auf pathologische Werte im Koma. Bei 2 Patienten blieb der Wert unverändert im Bereich der Norm, und bei der gleichen Zahl von Patienten stieg der Rest-N-Wert zwar an, überschritt aber nicht die obere Grenze der Norm.

e) Cholangitis

Bei der Krankheitsgruppe Cholangitis blieben 60 Fälle übrig, nachdem solche mit komplizierenden Krankheiten ausgeschlossen worden waren (Blasenpapillom, Pankreatitis, Cystitis, Herzversagen, Choledochusverschluß). Dagegen wurden solche, bei denen gleichzeitig noch eine Cholecystitis bestand, mitgezählt.

Die Summe der pathologischen Harnbefunde (23 = 38%) setzt sich hier wie folgt zusammen:

Erythrozyten als einziger patholog. Urinbefund	10
Zylinder als einziger pathologischer Urinbefund	2
Eiweiß als einziger pathologischer Urinbefund	2
Erythrozyten, Eiweiß und Zylinder zusammen	1
Erythrozyten und Eiweiß zusammen	5
Erythrozyten und Zylinder zusammen	2
Eiweiß und Zylinder zusammen	1

Zählt man die verschiedenen Harnbestandteile einzeln, so ergibt sich:

Erythrozyten	18 Fälle = 30%
Zylinder	6 Fälle = 10%
Eiweiß	9 Fälle = 14%

Auch bei den Fällen mit Cholangitis fehlte jegliche Abhängigkeit der Urinbefunde von der Höhe des Gesamt-Bilirubin-Spiegels im Serum.

Im Hinblick auf den Rest-N fanden sich drei von der Norm abweichende Werte: je einmal 46 mg% und 47 mg% und in einem dritten Fall 61 mg%; der zuletzt genannte Wert hatte sich 10 Tage später wieder normalisiert; es handelte sich um eine 39-jährige Patientin, bei der gleichzeitig eine Gravidität bestand. Der Urin enthielt Erythrozyten und Eiweiß; der Blutdruck war mit 120/80 nicht erhöht.

f) Cholangiohepatitis

Unter den Krankengeschichten der Klinik befanden sich auch 28 Fälle von Cholangiohepatitis. Bei dieser Gruppe lagen die Prozentzahlen im Vergleich zu den schon besprochenen Krankheitsbildern am niedrigsten. So wird nur bei 6 Patienten ein pathologisch veränderter Urinbefund registriert. Dieser Wert setzt sich zusammen aus je 2 Fällen mit Erythrozyten und Zylindern als einzigem pathologischem Sedimentbestandteil, und je ein Fall zeigte Eiweiß und die Kombination von Zylindern und Erythrozyten. Daraus resultiert:

Hämaturie	3 Fälle
Zylindrurie	3 Fälle
Proteinurie	1 Fall

g) Biliäre Cirrhose

Von Fällen mit biliärer Cirrhose stand für die Auswertung nur eine geringe Zahl zur Verfügung, nämlich sieben. Dabei konnten je einmal Erythrozyten und Zylinder im Sediment nachgewiesen werden, so daß also insgesamt zweimal pathologisches Sediment vorliegt. Die Rest-N-Werte lagen immer im Normbereich.

h) Hepatose

Die letzte Krankheitsgruppe, die erwähnt werden soll, wird von Patienten dargestellt, bei denen eine Hepatose diagnostiziert wurde (meistens Fälle mit Fettleber). Der Beurteilung liegen 60 Krankengeschichten zugrunde; bei den meisten Patienten wurde die Diagnose laparoskopisch gesichert. Die

Auswertung ergibt folgendes Bild:

Erythrozyten als einziger pathologischer Urinbestandteil	6 = 10%
Eiweiß als einziger pathologischer Urinbestandteil	2 = 3%
Pathologischer Harnbefund	8 = 13%

Zylinder und zusammengesetzte Urinbefunde waren hierbei also nicht nachweisbar; das gleiche gilt auch für erhöhte Rest-N-Werte.

Will man die Nierenbeteiligung bei einem Krankheitsgeschehen beurteilen, so muß man auch die Blutdruckwerte berücksichtigen. Hier kann für alle Fälle gemeinsam festgestellt werden, daß die Blutdruckwerte, von sehr wenigen Ausnahmen abgesehen, normal waren oder unter der Norm lagen, also eine Bestätigung einer schon lange bekannten Beobachtung.

VI DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Bevor wir die Ergebnisse besprechen, wollen wir noch einige kritische Bemerkungen zur Methode vorausschicken. Den Untersuchungen liegen die Urinbefunde zugrunde, die in der Klinik routinemäßig gemacht werden. Es wurde also nicht gezielt nach Eiweiß, Erythrozyten und Zylindern im Harn gesucht, so daß sich vielleicht der eine oder andere Fall mit pathologischem Befund der Erfassung entzogen hat. Berücksichtigt man aber, daß eine große Zahl von Fällen zur Verfügung steht und daß es in erster Linie auf die vergleichenden Untersuchungen ankommt, so dürfen wir doch annehmen, daß sich ein gut verwertbarer Überblick darstellen läßt. Die Untersuchungsergebnisse bei akuter Lebernekrose, Cholangiohepatitis und biliärer Cirrhose werden wegen zu geringer Zahl der Fälle nicht in Prozenten ausgedrückt. Für die gefundenen Prozentzahlen haben wir mit Hilfe von statistischen Berechnungen (G. Mackenroth: Methodenlehre der Statistik, Mittlerer Fehler einer Prozentzahl) die Signifikanz der Unterschiede geprüft. Wir bezeichnen hierbei die Unterschiede nach einer in diesem Buch abgedruckten Tabelle als

- | | |
|----------------------------|---------------------------------------|
| 1. wahrscheinlich zufällig | für $D/\sigma_D = 0,6745$ u. darunter |
| 2. sehr fraglich | für $D/\sigma_D = 0,6745 - 1,0$ |
| 3. unsicher | für $D/\sigma_D = 1,0 - 2,0$ |
| 4. ziemlich sicher | für $D/\sigma_D = 2,0 - 3,0$ |
| 5. gesichert | für $D/\sigma_D = 3,0$ u. mehr |

Gesamtzahl der unters. Fälle 1. 205	334 Akute Hepatitis	14 Akute Leber- nekrose	238 Chron. Hepat.	309 Cirrhose kompens.	73 81 Ascites Koma		60 Cholan- gitis	29 Cholangio- hepatitis	7 Biliäre Cirrh.	60 Hepato- se
Erythrozyten	25 %	3 F.	25%	29%	4 7%	38%	30%	4 F.	1 F.	10%
Zylinder	8 %	6 F.	9%	8%	19%	25%	10%	3 F.	1 F.	-
Eiweiß	4 %	--	4%	6%	15%	13%	14%	1 F.	--	3%
Pathologischer Harnbefund	32 %	6 F.	32%	35%	59%	53%	38%	7 F.	2 F.	13%
Kombinierter path. Harnbefund	5 %	3 F.	6%	8%	18%	18%	14%	1 F.	--	--

D = Differenz der zu gleichendenden Prozentzahlen

σ_D errechnet sich aus der Formel:

$$\sigma_D = \sqrt{p_0 \cdot q_0 \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right)},$$

wobei
$$p_0 = \frac{p_1 \cdot n_1 + p_2 \cdot n_2}{n_1 + n_2} \quad \text{ist.}$$

$$q_0 = 1 - p_0$$

n = Seriengröße (Zahl der Fälle)

p = beobachteter Prozentsatz, als Dezimale ausgedrückt

q = 1 - p = beobachteter Prozentsatz der Nichterfolgsfälle, ebenfalls als Dezimale ausgedrückt.

a) Die pathologischen Urinbefunde in ihrer Gesamtheit

Betrachtet man nun die Übersicht über die Urinbefunde, so findet man bei akuter Hepatitis, chronischer Hepatitis, kompensierter Cirrhose und Cholangitis in ungefähr einem Drittel der Fälle einen pathologischen Harnbefund. Beim statistischen Vergleich der Werte dieser Krankheitsgruppen untereinander errechnen sich die Unterschiede als "sehr fraglich". Wesentlich seltener, nämlich nur bei 13% der Fälle, traten bei den Hepatosen pathologische Urinbestandteile auf. Der Unterschied gegenüber sämtlichen anderen Leberkrankheiten ist statistisch "gesichert". Im Gegensatz hierzu waren bei den Patienten mit dekompensierter Cirrhose (Ascites) am häufigsten Erythrozyten, Zylinder oder Eiweiß im Urin nachzuweisen. Die Differenz im Vergleich zu den anderen Krankheitsgruppen ist "ziemlich sicher" bis "gesichert". Der geringe Unterschied von 6% zwischen Cirrhose mit Ascites und Cirrhose mit Koma ist nach der Berechnung als "sehr fraglich" anzusehen. Abschließend ist hierzu noch zu bemerken, daß die verschiedene Häufigkeit der pathologischen Harnbestandteile bei den einzelnen Leberkrankheiten vielleicht als Folge der unterschiedlichen Schwere der Krankheitsbilder gedeutet werden könnte.

Berechnung der statistischen Signifikanz der Unterschiede für die pathologischen Urinbefunde in ihrer Gesamtheit bei den einzelnen Lebererkrankungen:

1. Vergleich zwischen chronischer Hepatitis (238 Fälle, 32%) und Cirrhose mit Koma (81 Fälle, 53%)

$$p_0 = 0,373$$

$$q_0 = 0,627$$

$$D = 21$$

$$\begin{aligned}\sigma_D &= \sqrt{0,373 \cdot 0,627 \cdot \left(\frac{1}{238} + \frac{1}{81} \right)} \\ &= \sqrt{0,0015} = 0,03873\end{aligned}$$

$$\frac{D}{\sigma_D} = \frac{21}{3,9} = 5,4$$

(der Unterschied ist also gesichert)

2. Vergleich zwischen Cirrhose mit Ascites (73 Fälle, 59%) und Cirrhose mit Koma (81 Fälle, 53%)

$$p_0 = 55,8 \cdot 10^{-2} \quad q_0 = 44,2 \cdot 10^{-2} \quad D = 6$$

$$\begin{aligned}\sigma_D &= \sqrt{0,558 \cdot 0,442 \cdot \left(\frac{1}{73} + \frac{1}{81} \right)} \\ &= \sqrt{0,0064} = 0,08\end{aligned}$$

$$\frac{D}{\sigma_D} = \frac{6}{8} = 0,8$$

(der Unterschied ist also sehr fraglich)

3. Vergleich zwischen chronischer Hepatitis (238 Fälle, 32%) und Hepatose (60 Fälle, 13%)

$$p_0 = 28,2 \cdot 10^{-2} \quad q_0 = 71,8 \cdot 10^{-2} \quad D = 19$$

$$\begin{aligned}\sigma_D &= \sqrt{0,282 \cdot 0,718 \cdot \left(\frac{1}{238} + \frac{1}{60} \right)} \\ &= \sqrt{0,00423225} = 0,064807\end{aligned}$$

$$\frac{D}{\sigma_D} = \frac{19}{6,5} = 2,9$$

(der Unterschied ist also ziemlich sicher)

4. Vergleich zwischen akuter Hepatitis (334 Fälle, 32%) und Cholangitis (60 Fälle, 38%)

$$p_0 = 32,9 \cdot 10^{-2} \quad q_0 = 67,1 \cdot 10^{-2} \quad D = 6$$

$$\sigma_D = \sqrt{0,329 \cdot 0,671 \left(\frac{1}{334} + \frac{1}{60} \right)}$$

$$= \sqrt{0,0044} = 0,066332$$

$$\frac{D}{\sigma_D} = \frac{6}{6,6} < 1$$

(der Unterschied ist also sehr fraglich)

5. Vergleich zwischen Cholangitis (60 Fälle, 38%) und Hepatose (60 Fälle, 13%)

$$p_o = 25,5 \cdot 10^{-2} \quad q_o = 74,5 \cdot 10^{-2} \quad D = 25$$

$$\sigma_D = \sqrt{0,255 \cdot 0,745 \left(\frac{1}{60} + \frac{1}{60} \right)}$$

$$= \sqrt{0,0057} = 0,075498$$

$$\frac{D}{\sigma_D} = \frac{25}{7,5} = 3,3$$

(der Unterschied ist also gesichert)

6. Vergleich zwischen kompensierter Cirrhose (309 Fälle, 35%) und Cirrhose mit Koma (81 Fälle, 53%)

$$p_o = 38,7 \cdot 10^{-2} \quad q_o = 61,3 \cdot 10^{-2} \quad D = 18$$

$$\sigma_D = \sqrt{0,387 \cdot 0,613 \left(\frac{1}{309} + \frac{1}{81} \right)}$$

$$= \sqrt{0,0037} = 0,060828$$

$$\frac{D}{\sigma_D} = \frac{18}{6,1} = 2,95$$

(der Unterschied ist also ziemlich sicher)

b) Hämaturie

Vergleicht man die Untersuchungsergebnisse über das Vorkommen von Hämaturie bei den verschiedenen Leberkrankheiten miteinander, so ergeben sich hier ähnliche Verhältnisse, wie oben geschildert. Erythrozyten waren bei akuter Hepatitis, chronischer Hepatitis, kompensierter Cirrhose und Cholan-

gitis ohne wesentliche Unterschiede bei 25% bis 30% der Fälle nachweisbar (statistische Signifikanz der Unterschiede: "unsicher" bis "sehr fraglich"). Die Ausnahmen bilden auch hier wieder die dekompensierten Cirrhosen und die Hepatosen, die einen mit den häufigsten, die anderen mit den seltensten Veränderungen. Der Unterschied zwischen den bei Hepatosen gefundenen Werten und denen der übrigen Leberkrankheiten ist "ziemlich sicher" bis "gesichert". Das gleiche gilt auch für die dekompensierten Cirrhosen (Ascites) gegenüber allen anderen Krankheitsgruppen. Die Differenz von 9% zwischen Cirrhose mit Ascites und Cirrhose mit Koma ist statistisch "unsicher".

Eine Korrelation zwischen der Erythrozyten-Ausscheidung und dem Gesamtbilirubin besteht nirgends.

Wollen wir unsere Betrachtung über die Hämaturie bei Leberkranken abschließen mit einem Vergleich unserer Ergebnisse mit denen anderer Autoren. Die Beobachtungen von Siegler und Faludi, Hand und Albus, bei deren Hepatitis-Patienten keine Erythrozyten im Harn nachgewiesen wurden, können wir also nicht bestätigen, denn bei 25% unserer Patienten enthielt das Sediment rote Blutkörperchen. Das entspricht ungefähr den Beobachtungen von Poklekowski, Siede sowie Farquhar. Weiterhin entnehmen wir unseren Untersuchungen, daß bei Cirrhose mit portaler Hypertension und Ascites die Hämaturie am häufigsten war in Analogie zu dem entsprechenden Hinweis im Handbuch der Inneren Medizin (III, 2), wobei wir mit 47% einen größeren Prozentsatz angeben können als Morrison mit nur 17%.

Berechnung der statistischen Signifikanz der Unterschiede für das Vorkommen von Hämaturie bei den einzelnen Lebererkrankungen:

1. Vergleich zwischen akuter Hepatitis (33 Fälle, 25%) und kompensierter Cirrhose (309 Fälle, 29%)

$$p_0 = 26,9 \cdot 10^{-2} \quad q_0 = 73,1 \cdot 10^{-2} \quad D = 4$$

$$\sigma_D = \sqrt{0,269 \cdot 0,731 \left(\frac{1}{33} + \frac{1}{309} \right)}$$

$$= \sqrt{0,0012} = 0,3641$$

$$\frac{D}{\sigma_D} = \frac{4}{3,641} = 1,1$$

(der Unterschied ist also unsicher)

2. Vergleich zwischen Cirrhose mit Ascites (73 Fälle, 47%) und Cirrhose mit Koma (81 Fälle, 38%)

$$p_0 = 43,3 \cdot 10^{-2} \quad q_0 = 56,7 \cdot 10^{-2} \quad D = 9$$

$$\sigma_D = \sqrt{0,433 \cdot 0,567 \left(\frac{1}{73} + \frac{1}{81} \right)}$$

$$= \sqrt{0,00650} = 0,080623$$

$$\frac{D}{\sigma_D} = \frac{9}{8,1} = 1,1$$

(der Unterschied ist also unsicher)

3. Vergleich zwischen akuter Hepatitis (334 Fälle, 25%) und Cirrhose mit Koma (81 Fälle, 38%)

$$p_0 = 27,5 \cdot 10^{-2} \quad q_0 = 72,5 \cdot 10^{-2} \quad D = 13$$

$$\sigma_D = \sqrt{0,275 \cdot 0,725 \left(\frac{1}{334} + \frac{1}{81} \right)}$$

$$= \sqrt{0,0030} = 0,054772$$

$$\frac{D}{\sigma_D} = \frac{13}{5,5} = 2,4$$

(der Unterschied ist also ziemlich sicher)

4. Vergleich zwischen akuter Hepatitis (334 Fälle, 25%) und Hepatose (60 Fälle, 10%)

$$p_0 = 22,7 \cdot 10^{-2} \quad p_0 = 77,3 \cdot 10^{-2} \quad D = 15$$

$$\sigma_D = \sqrt{0,227 \cdot 0,773 \left(\frac{1}{334} + \frac{1}{60} \right)}$$

$$= \sqrt{0,0036} = 0,06$$

$$\frac{D}{\sigma_D} = \frac{15}{6} = 2,5$$

(der Unterschied ist also ziemlich sicher)

5. Vergleich zwischen akuter Hepatitis (334 Fälle, 25%) und Cirrhose mit Ascites (73 Fälle, 47%)

$$p_0 = 28,9 \cdot 10^{-2} \quad q_0 = 71,7 \cdot 10^{-2} \quad D = 22$$

$$\sigma_D = \sqrt{0,289 \cdot 0,711 \left(\frac{1}{334} + \frac{1}{73} \right)}$$

$$= \sqrt{0,0035} = 0,059161$$

$$\frac{D}{\sigma_D} = \frac{22}{5,9} = 3,7$$

(der Unterschied ist also gesichert)

6. Vergleich zwischen kompensierter Cirrhose (309 Fälle, 29%) und Cirrhose mit Ascites (73 Fälle, 47%)

$$p_0 = 32,4 \cdot 10^{-2} \quad q_0 = 67,6 \cdot 10^{-2} \quad D = 18$$

$$\sigma_D = \sqrt{0,324 \cdot 0,676 \left(\frac{1}{309} + \frac{1}{73} \right)}$$

$$= \sqrt{0,003723} = 0,060828$$

$$\frac{D}{\sigma_D} = \frac{18}{6,1} = 2,9$$

(der Unterschied ist also ziemlich sicher)

7. Vergleich zwischen akuter Hepatitis (334 Fälle, 25%) und Cholangitis (60 Fälle, 30%)

$$p_0 = 25,8 \cdot 10^{-2} \quad q_0 = 74,2 \cdot 10^{-2} \quad D = 5$$

$$\sigma_D = \sqrt{0,258 \cdot 0,742 \left(\frac{1}{334} + \frac{1}{60} \right)}$$

$$= \sqrt{0,0038} = 0,061644$$

$$\frac{D}{\sigma_D} = \frac{5}{6,2} = 0,8$$

(der Unterschied ist also sehr fraglich)

8. Vergleich zwischen Cholangitis (60 Fälle, 30%) und Hepatose (60 Fälle, 10%)

$$p_0 = 20 \cdot 10^{-2} \quad q_0 = 80 \cdot 10^{-2} \quad D = 20$$

$$\sigma_D = \sqrt{0,2 \cdot 0,8 \left(\frac{1}{60} + \frac{1}{60} \right)}$$

$$= \sqrt{0,0048} = 0,069282$$

$$\frac{D}{\sigma_D} = \frac{20}{6,9} = 2,8$$

(der Unterschied ist also ziemlich sicher)

c) Zylindrurie

Im Vergleich zur Hämaturie kann man das Auftreten von Zylindern im Sediment bei allen Krankheitsgruppen als selteneren Befund bezeichnen. Auch hier fallen die dekompenzierten Cirrhosen als die Gruppe mit den häufigsten und die Hepatosen als die Gruppe mit den seltensten Veränderungen auf. Der Unterschied zwischen den Cirrhosen, die durch Ascites und Koma kompliziert sind, und den anderen Leberkrankheiten ist statistisch "ziemlich sicher" bis "gesichert", während auch hier die Differenz zwischen Cirrhose mit Ascites und Cirrhose mit Koma "sehr fraglich" erscheint. Bei der Beurteilung der Zylindrurie ist zu berücksichtigen, wie Benda und Mitarbeiter fordern, daß sie "bei gelegentlichem Erscheinen nur ein einfaches Zeichen darstellt, das in eine bestimmte Richtung weist und hinter anderen Befunden, die auf einen Nierenschaden deuten, zurücktritt". Die Tatsache, daß Zylinder im Sediment bei Cirrhosen mit Ascites häufiger sind als bei akuter Hepatitis epidemica, wird auch in der Literatur erwähnt. So fand Morrison bei 44% seiner Patienten, die an einer Cirrhose mit Ascites leiden, Zylinder. Daß das Auftreten von Zylindern im Sediment bei Leberkranken nicht sehr häufig ist, wird auch von Siegler und Faludi sowie von Hand und Albus bestätigt, die bei ihren Untersuchungen an Hepatitiskranken niemals Zylindrurie fanden, und Poklekowski sah nur bei 2 von 46 Patienten einen pathologischen Befund. Benda und Mitarbeiter beschrieben zwar das Vorkommen von Zylindrurie bei Hepatitis epidemica, bezeichnen sie aber als unbedeutende Erscheinung. In der gleichen Arbeit, in der sie die Beziehungen des Hepatorenalen Syndroms zur Hepatitis epidemica betrachten, erwähnen sie eine Feststellung, die wir bestätigen können, daß nämlich Zylinder, wenn sie im Sediment vorhanden sind, sich hauptsächlich bei Patienten mit hohem

Serumbilirubinspiegel nachweisen lassen. In dieser Hinsicht ist vielleicht auch unsere Beobachtung zu verwerten, daß bei akuter Lebernekrose, bei der ja hohe Serumbilirubinspiegel gefunden werden, Zylinder im Sediment der häufigste pathologische Bestandteil im Urin bei dieser Krankheitsgruppe waren, nämlich bei 6 von 14 Fällen.

Berechnung der statistischen Signifikanz der Unterschiede für das Vorkommen von Zylindrurie bei den einzelnen Lebererkrankungen:

1. Vergleich zwischen akuter Hepatitis (334, 8%) und Cirrhose mit Ascites (73 Fälle, 19%)

$$p_0 = 0,997 \quad q_0 = 0,9003 \quad D = 11$$

$$\begin{aligned} \sigma_D &= \sqrt{0,997 \cdot 0,9003 \cdot \left(\frac{1}{334} + \frac{1}{73} \right)} \\ &= \sqrt{0,0018} = 0,042426 \end{aligned}$$

$$\frac{D}{\sigma_D} = \frac{11}{4,2} = 2,6$$

(der Unterschied ist also ziemlich sicher)

2. Vergleich zwischen kompensierter Cirrhose (309 Fälle, 8%) und Cirrhose mit Koma (81 Fälle, 25%)

$$p_0 = 0,116 \quad q_0 = 0,884 \quad D = 17$$

$$\begin{aligned} \sigma_D &= \sqrt{0,116 \cdot 0,884 \cdot \left(\frac{1}{309} + \frac{1}{81} \right)} \\ &= \sqrt{0,0016} = 0,04 \end{aligned}$$

$$\frac{D}{\sigma_D} = \frac{17}{4} > 4$$

(der Unterschied ist also gesichert)

3. Vergleich zwischen Cholangitis (60 Fälle, 10%) und chronischer Hepatitis (238 Fälle, 9%)

$$p_0 = 0,094 \quad q_0 = 0,906 \quad D = 1$$

$$\begin{aligned}\sigma_D &= \sqrt{0,094 \cdot 0,906 \left(\frac{1}{60} + \frac{1}{238} \right)} \\ &= \sqrt{0,0018} = 0,042426\end{aligned}$$

$$\frac{D}{\sigma_D} = \frac{1}{4,2} < 0,6745$$

(der Unterschied ist also wahrscheinlich zufällig)

4. Vergleich zwischen akuter Hepatitis (334 Fälle, 8%) und Cholangitis (60 Fälle, 10%)

$$p_0 = 0,083 \qquad q_0 = 0,917 \qquad D = 2$$

$$\begin{aligned}\sigma_D &= \sqrt{0,083 \cdot 0,917 \left(\frac{1}{334} + \frac{1}{60} \right)} \\ &= \sqrt{0,0016} = 0,04\end{aligned}$$

$$\frac{D}{\sigma_D} = \frac{2}{4} = 0,5$$

(der Unterschied ist also wahrscheinlich zufällig)

5. Vergleich zwischen Cirrhose mit Ascites (73 Fälle, 19%) und Cirrhose mit Koma (81 Fälle, 25%)

$$p_0 = 0,222 \qquad q_0 = 0,778 \qquad D = 6$$

$$\begin{aligned}\sigma_D &= \sqrt{0,222 \cdot 0,778 \left(\frac{1}{73} + \frac{1}{81} \right)} \\ &= \sqrt{0,0051} = 0,071414\end{aligned}$$

$$\frac{D}{\sigma_D} = \frac{6}{7,1} = 0,8$$

(der Unterschied ist also sehr fraglich)

6. Vergleich zwischen Cirrhose mit Ascites (73 Fälle, 19%) und Cholangitis (60 Fälle, 10%)

$$p_0 = 0,149 \qquad q_0 = 0,851 \qquad D = 9$$

$$\sigma_D = \sqrt{0,149 \cdot 0,851 \left(\frac{1}{73} + \frac{1}{60} \right)}$$

$$= \sqrt{0,0039} = 0,062450$$

$$\frac{D}{D} = \frac{9}{6,2} \approx 1,5$$

(der Unterschied ist also unsicher)

d) Proteinurie

Noch seltener als eine Zylindrurie ist eine positive Eiweißprobe im Harn. Außerdem war sie quantitativ meist nur schwach positiv. Wie bei den anderen Harnbefunden fällt auch hier wieder die Krankheitsgruppe der Cirrhosen mit Ascites und Koma auf. Insgesamt bestand zwar auch nur bei 15% bzw. 13% Albuminurie. Der Unterschied gegenüber den anderen Leberkrankheiten - ausgenommen die Gruppe der Cholangitis - ist statistisch "ziemlich sicher". Diese Erscheinung deutet auch wieder darauf hin, daß gerade bei den dekompensierten Cirrhosen die aus den Harnbefunden zu schließende Nierenbeteiligung am größten ist. Die gleiche Häufigkeit von Proteinurie wie bei den dekompensierten Cirrhosen fanden wir bei den Patienten mit Cholangitis. Daß hier die Albuminurie zum Teil durch Fieber bedingt sein kann, geht daraus hervor, daß die größten Eiweißmengen bei Patienten gemessen wurden, die hohes Fieber hatten. So bestand bei einem Patienten eine Albuminurie von 6 ‰ Esbach bei 38° Fieber. In einem zweiten Fall, wo ebenfalls im Vergleich zu den restlichen Patienten eine stärkere Proteinurie bestand, erreichte das Fieber 38,2°. In den übrigen Fällen mit Proteinurie waren die Eiweißproben im Urin nur schwach positiv; dreimal wurde hierbei Fieber von 38,2°, 38,6° bzw. 37,8° gemessen. Daß aber das Auftreten von Eiweiß nicht allein auf das Vorhandensein von Fieber zurückgeführt werden kann, geht daraus hervor, daß bei 4 Fällen die Eiweißprobe positiv war in einem Krankheitsstadium, in dem Fieber noch nicht oder nicht mehr bestanden hat.

Die Albuminurie bei Hepatitis epidemica wurde schon von verschiedenen Autoren untersucht; die meisten von ihnen fanden wie wir ebenfalls nur eine geringe Häufigkeit, andere konnten sogar niemals Eiweiß im Urin nachweisen. Nicht bestätigen können wir dagegen die Ergebnisse von Gutzeit und Straub, die 50% bzw. 32% Proteinurie angeben. Daß es sich bei der Hepatitis epidemica nicht um eine febrile Albuminurie handelt, haben Benda und Mitarbeiter schon erwähnt. Auch unsere Ergebnisse sprechen hierfür; denn der Prozentwert bei Hepatitis epidemica unterscheidet sich nicht von dem der anderen fieberfreien Lebererkrankungen.

Wie schon erwähnt, fanden wir bei 14% bzw. 13% der Fälle mit dekompensier-

ter Cirrhose Proteinurie, bestätigen aber nicht die Werte von Morrison (60% bzw. 78%) sowie Ratnoff und Patek (34%).

Während sich die Angaben der einzelnen Autoren in der absoluten Höhe der Zahlenwerte über das Vorkommen von Albuminurie bei Leberkrankheiten unterscheiden, so kann man aber als grundsätzliche Feststellung herausstreichen, daß bei dekompensierten Cirrhosen die Proteinurie am häufigsten ist.

Berechnung der statistischen Signifikanz der Unterschiede für das Vorkommen von Proteinurie bei den einzelnen Lebererkrankungen

1. Vergleich zwischen kompensierter Cirrhose (309 Fälle, 6%) und Cirrhose mit Ascites (73 Fälle, 14%)

$$p_0 = 0,075 \quad q_0 = 0,925 \quad D = 8$$

$$\begin{aligned} \sigma_D &= \sqrt{0,075 \cdot 0,925 \left(\frac{1}{309} + \frac{1}{73} \right)} \\ &= \sqrt{0,0013} = 0,036 \end{aligned}$$

$$\frac{D}{\sigma_D} = \frac{8}{3,6} = 2,2$$

(der Unterschied ist also ziemlich sicher)

2. Vergleich zwischen kompensierter Cirrhose (309 Fälle, 6%) und Hepatose (60 Fälle, 3%)

$$p_0 = 0,055 \quad q_0 = 0,945 \quad D = 3$$

$$\begin{aligned} \sigma_D &= \sqrt{0,055 \cdot 0,945 \left(\frac{1}{309} + \frac{1}{60} \right)} \\ &= \sqrt{0,0010} = 0,031623 \end{aligned}$$

$$\frac{D}{\sigma_D} = \frac{3}{3,1} < 1$$

(der Unterschied ist also sehr fraglich)

3. Vergleich zwischen chronischer Hepatitis (238 Fälle, 4%) und Cholangitis (60 Fälle, 14%)

$$p_0 = 0,06 \quad q_0 = 0,94 \quad D = 10$$

$$\sigma_D = \sqrt{0,06 \cdot 0,940 \left(\frac{1}{238} + \frac{1}{60} \right)}$$

$$= \sqrt{0,012} = 0,034641$$

$$\frac{D}{\sigma_D} = \frac{10}{3,5} = 2,9$$

(der Unterschied ist also ziemlich sicher)

4. Vergleich zwischen chronischer Hepatitis (238 Fälle, 4%) und kompensierter Cirrhose (309 Fälle, 6%)

$$p_0 = 0,051 \quad q_0 = 0,949 \quad D = 2$$

$$\sigma_D = \sqrt{0,051 \cdot 0,949 \left(\frac{1}{238} + \frac{1}{309} \right)}$$

$$= \sqrt{0,000336} = 0,017321$$

$$\frac{D}{\sigma_D} = \frac{2}{1,7} < 2$$

(der Unterschied ist also unsicher)

e) Reststickstoff

Reststickstoff erhöhungen im Serum werden im Verlauf von akuten und chronischen Lebererkrankungen im allgemeinen in der Literatur als seltene Ausnahmen erwähnt. Auch wir fanden bei chronischer Hepatitis, kompensierter Cirrhose, Cholangiohepatitis, biliärer Cirrhose und Hepatose immer normale Rest-N- Werte. Unter den 334 Hepatitisfällen ist nur ein Fall mit einem Wert von 67 mg% zu erwähnen. Aus dem klinischen Verlauf ist zu entnehmen, daß die übrigen Nierenfunktionsproben alle normal waren und daß der Reststickstoff nach 5 Tagen mit 33 mg% wieder einen normalen Wert erreichte. Berücksichtigt man den kurzen Bestand der nicht allzu erheblichen Rest-N-Erhö- hung und das Fehlen einer Isosthenurie, so kann man in diesem Fall an eine extrarenal bedingte Azotämie denken; außerdem ist bekannt, daß Rest-N- Erhöhungen allein durch Steigerung des Residual-N entstehen können im Rah- men von Lebererkrankungen. In diesem Zusammenhang ist weiterhin zu er- wähnen, daß bei diesem Patienten eine sehr schwere Hepatitis vorlag mit 23 mg% Gesamtbilirubin im Serum und daß der Patient benommen war, so daß vielleicht auch eine extrarenale Azotämie durch cerebralen Reizzustand (siehe Einleitung) als Ursache in Frage kommt.

Bei den dekompensierten Cirrhosen mit Ascites ist ein pathologischer Rest-N-Wert ebenfalls selten. Von den 6 erhöht gefundenen Werten lassen sich einige als extrarenal bedingt erklären. Wie aus der Einleitung hervorgeht, kommt es bei intestinalen Blutungen zu einer extrarenalen Azotämie. Aus diesem Grunde entstand der Rest-N-Wert von 67 mg% bei einem Patienten vielleicht so, da derselbe an einer Oesophagusvarizenblutung starb. Das gleiche gilt für einen zweiten Patienten mit einem Rest-N-Wert von 53 mg%, der zwei Tage vor der Klinikaufnahme eine Harnretention bei starkem Ascites bekam und außerdem noch große Mengen Blut erbrach, das aus Oesophagusvarizen stammte. Bei einem anderen Patienten, der mehrere Tage hintereinander an Erbrechen litt, wurde der Rest-N (89 mg%) am Tage des durch Herz-Kreislaufversagens eingetretenen Todes bestimmt. Auch hier wird man einen extrarenalen Faktor als mit entscheidend ansehen müssen für die Höhe des Reststickstoffwertes. Bei einem vierten Patienten läßt sich die Rest-N-Erhöhung durch die Tatsache erklären, daß er an einer subduralen Hirnblutung und einer granulocytären Hautmeningitis starb; klinisch bestanden Krämpfe. Durch diesen cerebralen Reizzustand entstand eine Anurie und eine zentrale Eiweißstoffwechselstörung (siehe Einleitung), die beide für die Azotämie verantwortlich zu machen sind. Da spezifische Gewicht des Urins lag bei 1025. Unter dem gesamten Krankengut befand sich ein einziger Patient, der an einer Urämie starb. Der Fall gehört zur Gruppe der dekompensierten Cirrhosen mit Ascites. Aber auch hier liegt eine extrarenale Ursache nahe. Bei dem Patienten wurden in kurzen Abständen vier Ascitespunktionen vorgenommen. Der Chlorspiegel im Serum sank von anfangs 624 mg% auf 500 mg% am Todestag ab. Gleichzeitig bestand eine geringe Oligurie, so daß das ganze Bild letzten Endes als hypochlorämische Azotämie zu deuten ist. So bleibt schließlich nur noch ein Patient übrig mit der unbedeutenden Rest-N-Erhöhung von 44 mg%, ohne daß sonst noch irgendwelche Niereninsuffizienzerscheinungen vorhanden waren. Ebenso lassen sich bei dieser Krankheitsgruppe die drei Harnstoffserhöhungen als extrarenal entstanden erklären. Als Ursachen kamen einmal eine Oesophagusvarizenblutung in Frage und in einem anderen Fall vielleicht ein cerebraler Reizzustand, der durch eine Lumbalpunktion zu erklären ist. Daß eine Lumbalpunktion ursächlich erwähnt werden kann, geht daraus hervor, daß im Tierversuch durch eine Ventrikulographie extreme Rest-N-Steigerungen hervorgerufen werden können (Heintz). Außerdem sank bei unserem Patienten der Harnstoffwert nach der Erhöhung - nach der Lumbalpunktion gemessen - einige Tage später wieder auf 24 mg% ab. Bei dem dritten Patienten sind Oligurie und Ascitespunktionen verantwortlich zu machen. Außerdem war bei diesem Patienten der Harnstoff immer normal und stieg erst kurz ante finem auf 69 mg% an.

Der Patient starb durch Reduktion des Gesamtzustandes, nicht im Koma hepaticum.

Auffällig häufig waren der Rest-N und der Harnstoff bei Cirrhose mit Koma erhöht (ca. 50%). In welchem Umfange hier renale und extrarenale Faktoren kombiniert oder getrennt verantwortlich sind, ist schwer zu entscheiden. Daß extrarenale Ursachen eine Rolle spielen, geht daraus hervor, daß ein Rest-N-Wert von 91 mg% und die Harnstoffwerte von 81 mg% und 58 mg% bei Patienten gemessen wurden, die neben dem Koma noch eine Oesophagusvarizenblutung hatten. Außerdem kann man auch das Koma als cerebralen Reizzustand mit "vegetativer Gesamtumschaltung" (Hoff) auffassen und dadurch eine extrarenale Azotämie annehmen. Dies wird noch durch die Beobachtung unterstrichen, daß bei 9 Patienten von 13 untersuchten der Rest-N von vorher normalen im Koma auf pathologische Werte anstieg.

Ähnlich sind auch die Rest-N-Steigerungen im Koma hepaticum bei akuter Lebernekrose zu bewerten.

Bleiben zum Schluß noch die geringfügigen Rest-N-Erhöhungen bei Patienten mit Cholangitis zu betrachten. Hier sind drei Fälle mit 46 mg%, 47 mg% und 61 mg% zu erwähnen. Bei allen Patientinnen ergab die Kontrolle nach einigen Tagen wieder normale Werte. Isostenurie bestand nirgends. Der Harnsäurespiegel im Serum war bei der Patientin, deren Rest-N-Wert bei 61 mg% lag, mit 6,9 mg% erhöht. Diese Patientin ist ein Sonderfall, denn bei ihr bestand eine Schwangerschaft im zehnten Monat. Eine Schwangerschaftsnephropathie konnten wir ausschließen, weil die nephrogenen Symptome ohne Blutdrucksteigerung, ohne Oedeme, ohne wesentliche Hämaturie und nur mit in Spuren vorhandenem Eiweiß im Urin einhergingen, was gegen einen glomerulären Prozeß spricht, wie er bei der Nephropathie angenommen wird (Stamm, Moser und Keller).

Entscheidend für die Rest-N-Erhöhung bei Cholangitis ist, wie Martini erwähnt, ein schockartiges Syndrom mit Temperaturanstieg, Schüttelfrost, Blutdruckabfall und Oligurie. So bestand auch bei der Patientin mit dem stärker erhöhten Rest-N-Wert zeitweise nur ein systolischer Blutdruck von 100 mm Hg; außerdem zeigte die Fieberkurve subfebrile Temperaturen über längere Zeit mit einigen Zacken bis zu 38°.

f) Konzentrationsfähigkeit der Niere

Wie weit bei allen geschilderten Fällen die Konzentrationsfähigkeit der Niere eingeschränkt war, konnte nicht kontrolliert werden, da bei den Patienten

ten kein Konzentrationsversuch gemacht wurde. Wir können nur so viel sagen, daß niemals eine Isosthenurie bestand. Die regelmäßig gemessenen spezifischen Gewichte des Harns der Patienten hatten in jedem Fall irgendwann einmal Werte über 1020 während ihrer klinischen Beobachtung.

Obwohl in unserem Krankengut kein einziger Fall mit deutlichem Nierenversagen, einer schweren Urämie, vorhanden war und obwohl sich einige Rest-N-Erhöhrungen erklären lassen, ohne einen Nierenschaden anzunehmen, sprechen unsere Ergebnisse der Unrinuntersuchungen doch für eine, wenn auch geringe Nierenbeteiligung bei krankhaften Prozessen der Leber. Da bei der Zusammenstellung Fälle ausgeschlossen wurden, bei denen gleichzeitig selbständige Erkrankungen der Niere oder der ableitenden Harnwege bestanden, kann man das Auftreten der Hämaturie als Folge einer Nierenalteration auffassen. Durch unsere Untersuchungen konnte nicht geklärt werden, ob die Mikrohämaturie glomerulär oder tubulär-interstitiell bedingt ist. Daß wahrscheinlich sowohl der Glomerulus- als auch der Tubulusapparat im Rahmen von Lebererkrankungen betroffen sein kann, geht aus den bereits geschilderten, noch uneinheitlichen Beobachtungen der Pathologen hervor.

Für eine Tubulusschädigung spricht das Auftreten von Zylindern im Sediment, wobei der Zusammenhang zwischen der Häufigkeit ihres Auftretens und der Höhe des Bilirubinspiegels auffällt, wie die Beobachtungen bei Hepatitis epidemica und akuter Lebernekrose ergeben haben. Die Proteinurie war zwar verhältnismäßig selten, läßt sich aber nicht anders erklären, als daß sie Ausdruck eines Nierenschadens ist, da, wie schon erwähnt, alle selbständigen Krankheiten der ableitenden Harnwege und der Niere ausgeschlossen wurden. Bei der Betrachtung der Urinbefunde ist weiterhin noch bemerkenswert, daß die häufigsten Veränderungen bei den dekompensierten Cirrhosen und am seltensten bei den Hepatosen gefunden wurden. Diese Feststellung ist statistisch gesichert. Es liegt nahe, hier eine gewisse Parallelität zwischen dem Auftreten von pathologischen Urinbestandteilen und der Schwere der Erkrankung zu sehen. Leider war die Zahl der Fälle mit akuter Lebernekrose zu gering, als daß sie bei dieser Betrachtung berücksichtigt werden könnte. Über die Reststickstoffserhöhungen ist zusammenfassend zu sagen, daß hierbei extrarenale Faktoren eine große Rolle spielen. Ob die Leistungsfähigkeit der Niere, harnpflichtige Substanzen auszuschcheiden, im Rahmen von Leberkrankheiten durch einen Nierenschaden beeinträchtigt ist, ließ sich durch unsere Untersuchungen nicht klären. Die Nierenbeteiligung bei Leberkrankheiten ging bei unserem Patientengut nie so weit, daß Rest-N-Steigerungen ohne jegliche extrarenale Ursache auftraten.

Abschließend wollen wir die Bedeutung des Ausdrucks "Hepatorenales Syndrom" noch kurz betrachten. Während zunächst an eine echte spezifische Kausalbeziehung zwischen Leber und Niere gedacht wurde, ist die genaue Abgrenzung dieses Begriffes im Laufe der Zeit immer schwieriger geworden. Es wurden nämlich viele Einflüsse erkannt, wie Störungen im Elektrolyt- und Wasserhaushalt, Störungen des Eiweißstoffwechsels und die Bedeutung von Kreislauffaktoren, die alle sowohl bei Leberkrankheiten als auch bei anderen krankhaften Zuständen vorkommen und in jedem Fall zu Nierenfunktionsstörungen führen können. Deshalb fordern manche Autoren, den Ausdruck fallen zu lassen, da keine echte Kausalbeziehung zwischen Leber und Nierenfunktionsstörung vorliege (Martini). Die ursprünglich isolierte Stellung des "Hepatorenalen Syndroms" ist dagegen schon allgemein aufgegeben worden; dieses Syndrom wird heute dem extrarenalen Nierensyndrom (Heintz) oder den sekundären Nierenfunktionsstörungen (Sarre) untergeordnet (siehe Einleitung).

VII ZUSAMMENFASSUNG

1. Es wird ein Überblick gegeben über die sekundären Nierenfunktionsstörungen und die Störungen der Nierenfunktion bei Leberkrankheiten, wie sie in der Literatur gefunden werden, mit einer Erörterung der Begriffe "Hepatorenales Syndrom" und "Hepatonephritis".
2. In eigenen Untersuchungen wurde die Häufigkeit der pathologischen Urinbestandteile bei akuter Hepatitis, chronischer Hepatitis, kompensierter Cirrhose, dekompensierter Cirrhose mit Ascites, dekompensierter Cirrhose mit Koma, Cholangitis und Hepatose miteinander verglichen. Die Unterschiede wurden auf ihre statistische Signifikanz hin geprüft. Bei den Untersuchungen wurde außerdem noch auf Rest-N-Steigerungen und Blutdruckveränderungen geachtet.
3. Am häufigsten war der Urin bei den dekompensierten Cirrhosen verändert, am seltensten bei den Hepatosen. Für die unterschiedlichen Prozentzahlen bei dekompensierter Cirrhose mit Ascites und dekompensierter Cirrhose mit Koma ließ sich keine statistische Signifikanz errechnen, dagegen war der Unterschied zwischen Hepatose mit den seltensten auf der einen Seite und dekompensierter Cirrhose mit den häufigsten Veränderungen auf der anderen Seite im Vergleich zu den restlichen Leber-

krankheiten "ziemlich sicher" bis "gesichert". Diese Tatsache könnte als Folge der unterschiedlichen Schwere der Erkrankung gedeutet werden.

4. Die Rest-N-Werte waren bei chronischer Hepatitis, kompensierter Cirrhose, Cholangiohepatitis, biliärer Cirrhose und Hepatose immer normal. Die vereinzelt Rest-N-Steigerungen bei der dekompensierten Cirrhose, akuter Lebernekrose, akuter Hepatitis und Cholangitis ließen sich teilweise durch die Wirksamkeit extrarenaler Einflüsse erklären.
5. Die Blutdruckwerte der untersuchten Patienten waren immer normal oder lagen unter der Norm.
6. Die eigenen Ergebnisse wurden mit den in der Literatur vorhandenen Mitteilungen verglichen.

VIII LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Adlersberg und Fox: Ann.int.Med. (Am.) 19, 642 (1942)
- 2 Arzt: zit. in: Siegler, P., und G.Faludi, Ztschr.f.d.ges.Inn.Med.u.
ihre Grzgeb., Jg.8 (1955), Heft 13, 607
- 3 Baxter, H.H. und C. T. Ashworth: Arch.Path. 41, 476 (1946)
- 4 Beckmann und Mitarbeiter: zit. in Benda, L., Acta hepatol. 3,
258-278 (1955)
- 5 Benda, L.: Acta Hepatol. 3, I 258 - I 278 (1955)
- 6 Benda, L.: Wien.Z.inn.Med. 39, 37-40 (1958)
- 7 Benda, L., H.Ellegast und E.Rissel: Wien.Z.inn.Med. 31,
177-185 (1950)
- 8 Benda, L., H.Ellegast und E.Rissel: Klin.Wschr. 1954,
608-611
- 9 Benda, L., E.Rissel und Stefenelli: Dtsch.med.Wschr. 1954,
1035-1039 und 1091-1093
- 10 Blake: zit. in Cachera, R., F.Darnis und J.Lubetzki, Semaine
d'Hôp. 1953, 3624-3639
- 11 Bofinger, H.: Zbl.Chir. 81, 982-993 (1956)
- 12 Bradley: zit. in Cachera, R., F.Darnis und J.Lubetzki, Semaine
d'Hôp., 1953, 3624-3629
- 13 Brugsch: zit. in Siegler, P. und G.Faludi, Ztschr.f.d.ges.inn.Med.
und ihre Grzgeb., Jg.8 (1955), Heft 13, 607
- 14 Buchborn, E., K.R.Koczorek und H. P. Wolff: Acta endocri-
nol. 27, 45-58 (1958), Kopenhagen
- 15 Buchborn, E., K.R.Koczorek und H. P. Wolff: Klin.Wschr.
37, 71-76 (1959)
- 16 Cachera, R. F.Darnis und J.Lubetzki: Semaine d'Hôp.,
1953, 3624-3629
- 17 Cachera, R., F.Darnis und J.Lubetzki: Ann.Med. 55,
467-524 (1954)

- 18 Cavallero und Zanchi: J.Path.Bacter. 63, 2, 249 (1951)
- 19 Clairmont und Haberer: Mitt.Grenzgeb.Med.Chir. 22, 159 (1911)
- 20 Coronini: Acta neurovegetat., Wien 3, 1-2, 92 (1951)
- 21 Dérot, M.: Handbuch der Inn.Med. III/2 (1953), Springer-Verlag
- 22 Deutsch, E., und H. Ellegast: Verh.deutsch.Ges.inn.Med. 61, 502-505 (1955)
- 23 Dutz, H. und K. Voigt: Zeitschr.f.d.ges.inn.Med. und ihre Grzgeb., Jg.10 (1955), Heft 15/16, 719, Leipzig
- 24 Eppinger, H.: Klin.Med. 28, 1379 (1952)
- 25 Eppinger, H.: Permeabilitätspathologie, Springer, Wien 1949
- 26 Eppinger, H.: zit. in Siegler, G. und P. Faludi, Zeitschr.f.d.ges. inn.Med. und ihre Grzgeb., Jg.10 (1955), Heft 18, 874
- 27 Epstein, F.H., G. T. Lesser und E. Y. Berger: Proc.Soc. Exper.Biol.and Med. 75, 822-824 (1950)
- 28 Fajers, C.M.: Acta path.scand. (Kopenhagen) 39, 225 und 235 (1956)
- 29 Farquhar, J.D.: Amer.J.med.Sci. 218, 291-297 (1949)
- 30 Fiaschi, E., D. Scavo und L. Ciampalini: Fol.endocrinol. (Pisa) 7, 557-569 (1954)
- 31 Fiessinger, Varay, Gajdos und Panayotopoulos: zit. in Paris, J., Rev.internat.d'Hépatol. 3, 37-99 (1953)
- 32 Flamm, S., L. Fazekas und L. Mihalyi: Orv.Hetil 1950, 1292-1298 (franz.Zusammenfassung)
- 33 Gigli, G. und G. D'Anteo: Rass.Fisiopath. 22, 1267-1291 (1951)
- 34 Gigli und Giovannetti: zit. in Paris, J., Rev.internat.d'Hépatol. 3, 37-99 (1953)
- 35 Giraud, G., A. Levy und H. Latour: Rev.internat.d'Hépatol. 3, 1125-1134 (1953)

- 36 Goldman: zit. in Siegler, G. und P. Faludi, Ztschr. f. d. ges. inn. Med. und ihre Grzgeb., Jg. 8 (1953), 607; Therapeuticseskizj, Archiv 6, 56 (1958)
- 37 Goodyer, A. V. N., A. S. Relman, F. D. Lawrason und F. H. Epstein: J. Clin. Invest. 29, 973-981 (1950)
- 38 Gregoris, L.: Acta med. patavina 17, 277-294 (1957)
- 39 Gutzeit: Zeitschr. Klin. Med. 142 (1943), 422
- 40 Gutzeit: Münch. Med. Wschr. 89 (1942), 8 und 161
- 41 Hall, C. A., B. Frame und V. Drill: Endocrinology 44, 76-82 (1949)
- 42 Hand, G. und G. Albus: Zeitschr. f. d. ges. inn. Med. und ihre Grzgeb., Jg. 7 (1952), Heft 14, 661
- 43 Heintz, R.: Erg. inn. Med., N. F. 6, 334-373 (1955)
- 44 Helfferich, K. H. und W. Hörlin: Dtsch. med. Wschr. 1958, 1901-1906
- 45 Henley, K. S., D. H. P. Streeten und H. M. Pollard: Gastroenterology 38, 681-689 (1960)
- 46 Henrikson: zit. in Paris, J., Rev. internat. d'Hépatol. 3, 37-99 (1953)
- 47 Heuchel, G. und R. Scharf: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 1954, 506-508
- 48 Hoff, F.: Klinische Physiologie und Pathologie, 1962, G. Thieme-Verlag
- 49 Imanaga, Kondo, Mori: J. Clin. Endocrin. and Metabolism 17 (1957), 1081-1087
- 50 Jezler, A.: Klin. Wschr. 13, II, 1276 (1934)
- 51 Kalk, H. und E. Wildhirt: Zit. in Benda, L., Acta hepatol. 3, I, 258-I, 278 (1955)
- 52 v. Knorre, G.: Ärztl. Wschr. 1953, 909-910
- 53 Koch: zit. in Benda, Rissel, Stefenelli, Dtsch. Med. Wschr. 1954, 1954, 1035 und 1091

- 54 Köhler, R.: Dtsch. Z. Verdgs. - usw. Krkh. 10, 293-298 (1950)
- 55 Kuschinsky, G.: Taschenbuch der mod. Arzneibehandlung, 1958,
G. Thieme-Verlag
- 56 Langeron, L. M. Paget, V. Nolf und J. Liefvooghe:
Rev. internat. d'Hépatol. 3, 1085-1091 (1953)
- 57 Lassen, N. A. und A. C. Thomsen: Ugeskr. Laeg (1957), 1032-1035
- 58 Lassen, N. A. und A. C. Thomsen: Acta med. scand. (Stockholm),
160, 165-173 (1958)
- 59 Laszlo, J. und M. Gáal: zit. in: W. Dorn, Materia Medica Nordmark,
Juli/August 1956, VIII/7-8
- 60 Lichtman, S. S.: Amer. J. Digest. Dis. 21, 108-113 (1954)
- 61 Lichtman, S. S. und A. R. Solvae: Amer. J. Digest. Dis. 4, 26 (1937)
- 62 Loksina, F. A.: Terap. Arch. 22, H. 3, 58-63 (1950)
- 63 Mackenroth, G.: Methodenlehre der Statistik, Vandenhoeck und
Ruprecht, Göttingen 1949
- 64 Martini, G. A.: Dtsch. med. Wschr. 47, 2408-2419 (1962)
- 65 Mathé, G. und J. Lissac: Rev. internat. d'Hépatol. 5, 425-433 (1955)
- 66 Morel: zit. in Cachera, R., F. Darnis und J. Lubetzki, Semaine
d'Höp. 1953, 3624-3629
- 67 Morrison, L.: Rev. of Gastroenterology 14, 533 (1947)
- 68 Nonnenbruch, W.: Dtsch. med. Wschr. 73, 401 (1948)
- 69 Nonnenbruch, W.: Die doppelseitigen Nierenkrankheiten, 1949,
Verlag Enke, Stuttgart
- 70 Nonnenbruch, W.: Med. Wschr. 89, 146 (1942)
- 71 Nonnenbruch, W.: Dtsch. Arch. klin. Med. 189 (1942)
- 72 Nunes, M. A.: Acta neurovegetativa (Wien), 4, 425-452 (1952)
- 73 Oettel: Z. klin. Med. 141, 775 (1952)
- 74 Oettel: Z. exper. Med. 111, 613 und 623 (1942)
- 75 Papper, S.: zit. in Martini, G. A., Dtsch. med. Wschr. 47 (1962)

- 76 Papper, S. J.L.Belsky und K.H.Bleifer: Ann.intern.Med.51, 759-773 (1959)
- 77 Paris, J.: Rev.internat.d'Hépatol.3, 37-99 (1953)
- 78 Poklekowski, J.: Ztschr.f.d.ges.inn.Med.u.ihre Grzgeb., Jg.15 (1960), Heft 14, 675
- 79 Pytel: Arch.Klin.Chir. 187 (1936)
- 80 Ralli, E.P., S.H.Leslie und G.H.Stueck: Amer.J.Med. 11, 157-169 (1951)
- 81 Ratnoff und Patek: zit. in Paris, J., Rev.internat.d'Hépatol. 3, 37-99 (1953)
- 82 Richardière, M.: zit. in Hand, G. und G.Albus, Ztschr.f.d.ges.inn.Med. u.ihre Grzgeb., Jg.7 (1952), Heft 14, 661
- 83 Rokitanski, K.: zit. in W.Dorn, Materia Medica Nordmark, Juli/Aug. 1956, VIII/7-8
- 84 Sarre, H.: Med.Klin. 54, 697-704 (1959)
- 85 Siede, E.: Virushepatitis und Folgezustände, J.A.Barth, Leipzig (1958)
- 86 Siegler, P. und G.Faludi: Ztschr.f.d.ges.inn.Med. u.ihre Grzgeb., Jg.8 (1953), Heft 13, 607
- 87 Siegler, P. und G.Faludi: Ztschr.f.d.ges.inn.Med. und ihre Grzgeb., Jg.10 (1955), Heft 18, 874
- 88 Sirota und Nabatoff: zit. in Cachera, R., F.Darnis und J.Lubetzki, Semaine d'Höp., 1953, 3624-3629
- 89 Shorr, Zweifach, Furchtgott und Baez: Circulation 3, 42 (1951)
- 90 Spellberg, M.A.: Disease of the liver, Grune and Stratton, New York (1954)
- 91 Spühler, O.: Physiopathologie der Niere, 1946
- 92 Summerskill, W.H.J.: Proc.Mayo Clin.35, 89-97 (1960)
- 93 Schilling: J.Clin.Invest. 31, 702 (1952)

- 94 Schindl, I.: Helvet.med.acta 3, 238 (1952)
- 95 Schwiegk: Regensburger Jahrbuch ärztl.Fortbild. 4, 98 (1955)
- 96 Schwiegk: Verh.Dtsch.Ges.inn.Med. (1955)
- 97 Stamm, H., E. Moser und M. Keller: Gynäkologia (Basel) 144, 375-384 (1957)
- 98 Stein, M. R. Schwartz und I. A. Mirsky: The Journal of Clinical Investigation I, 77-82 (1954)
- 99 Stephan, F. H. Jahn, G. Bord und M. J. Stahl: Semaine d'Höp. 1956, 995-1002
- 100 Stipa, S. und F. Cocco: Chir.e Pat.sper. 4, 1161-1174 (1956)
- 101 Straub: Zeitschr.Klin.Med. 143 (1943), 422
- 102 Stueck, G., S. H. Leslie und E. P. Ralli: Endocrinology 44, 325-332 (1949)
- 103 Talso, P. J., J. H. Strub und J. B. Kirsner: J.Labor.a.Clin.Med. 47, 210-226 (1956)
- 104 Volhard, F.: Nierenerkrankungen und Hochdruck, Barth, Leipzig 1942
- 105 Wolff, H. P. und K. R. Koczorek: Gastroenterologia (Basel) 90, 216-230 (1958)
- 106 Wollheim, E.: Dtsch.med.Wschr. 76, 24 (1951)
- 107 Wuhrmann, F. und Th. Wunderly: Die Bluteiweißkörper des Menschen, Benno Schwabe, Basel 1952
- 108 Hanot, V.: zit. in Siegler, P. und G. Faludi, Ztschr.f.d.ges.inn.Med. u.ihre Grzgeb., Jg.8 (1953), Heft 13, 607.

LEBENS LAUF

Am 3. März 1937 wurde ich als Sohn des praktischen Arztes Ludwig Nauth und seiner Ehefrau Annemarie, geb. Lambinet, in Mainz geboren.

Nach 4 Grundschuljahren in Mainz-Bretzenheim besuchte ich ab 17. November 1947 das damalige Humanistische Gymnasium in Mainz. Dort legte ich im Februar 1956 die Reifeprüfung ab. Meine Eltern starben während meiner Schulzeit.

Im Sommer 1956 begann ich an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz mit dem Medizinstudium. Ich beendete mein Studium nach 11 Semestern im Januar 1962 mit dem Staatsexamen in Mainz.

Während meiner bisherigen Medizinalassistentenzeit war ich 5 Monate in der Pathologie und 5 Monate in der Chirurgie tätig. Seit 1. April 1963 arbeite ich in der Medizinischen Klinik von Professor Gros in Saarbrücken.



